UNIVERSITE DE REIMS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Etablissement Public à caractère Scientifique et Culturel

ANNÉE 1971

N° 32

THÈSE

DE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Françoise GALLIOT-LAURENT

née le 24 Février 1942 à ÉPERNAY (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 25 JUIN 1971

Erythroblastose et Leucoses

(à propos d'une observation personnelle)

Président : Monsieur H. GEOFFROY, Professeur

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Etablissement Public à caractère Scientifique et Culturel

ANNÉE 1971 N° 32

THÈSE

DE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Françoise GALLIOT-LAURENT

née le 24 Février 1942 à ÉPERNAY (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 25 JUIN 1971

Erythroblastose et Leucoses

(à propos d'une observation personnelle)

Président : Monsieur H. GEOFFROY, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE DE MEDECINE

Etablissement public à caractère scientifique et culturel.

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS ..... M.R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS ..... M. L. VILDE

Professeurs honoraires ..... MM. A. JACQUINET
M. LEULIER
R. LEFEVRE

DOYEN, Président de l'E.P.C.S.C. : H. GEOFFROY
Directeur de l'U.E.R.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
J. BASTIEN	Clinique chirurgicale
J. BOREL	Biochimie médicale
H. CHOISY	Pharmacologie
G. DROPSY	Bactério-Viro-Immunologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD	Pathologie expérimentale
H. EZES	Clinique obstétricale
M. FANDRE	Clinique de pédiatrie et de puériculture
H. GEOFFROY	Pathologie médicale
P. QUEREUX	Anatomie
J. RIVES	Pathologie chirurgicale
J. VALEYRE	Biophysique médicale
L. VILDE	Clinique médicale
D. ZAGURY	Histologie-Embryologie

...

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

T. CAULET	Anatomie pathologique
R. NATAF	Ophtamologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

G. BOFFA	Biochimie médicale
P. GAUGE	Physiologie
Y. GERARD	Chirurgie générale
G. PETIT MAIRE	Hygiène, médecine préventive et médecine du travail
J. RISTELHUEBER	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE EPRMANENT

MM.

M. JACQUET	Anatomie pathologique
R. LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J.J. ADNET	Anatomie pathologique
A. BAJOLET	Cardiologie
J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
R. COFFIN	Pédiatrie
P. COUDOUX	Médecine générale
C. DELTOUR	Biophysique
J. DEVILLE	Médecine interne
M. DUFOUR	Médecine générale
J. GOUGEON	" "
F. GUYOT	Neuro-chirurgie
M. HARDEL	Cardiologie
S. KOCHMANN	Pneumo-phtisiologie

...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542719_0018

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. LEUTENEGGER	Médecine générale
J. MORICE	Neuro-psychiatrie
H. NICAISE	Chirurgie-générale
S. PAROT	Physiologie
G. PASCALIS	Neuro-psychiatrie
F. PENNAFORTE	Pédiatrie
M. RANDOUX	Chimie biologique
Melle J. RENDOING	Anesthésiologie
M. SEGAL	Electroradiologie
P. WAHL	Gynécologie & Obstétrique
P. ZEITOUN	Histologie-Embryologie

Secrétaire : M. R. DOHAIN

Bibliothécaire : Mme J. PITHOIS

Par délibération en date du 9 Février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Henri GEOFFROY

Doyen de la Faculte Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS.
Professeur titulaire de la Chaire de Pathologie Médicale.
Médecin des Hôpitaux.
Chef de Service au CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE de REIMS.

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.
Qu'il nous soit permis de le remercier de cette confiance et de l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur T. CAULET

Professeur Titulaire d'Anatomie Pathologique.
Médecin Biologiste des Hôpitaux.
Chef du Service d'Anatomie Pathologique.

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire.

Monsieur le Professeur Agrégé P. COUDOUX

Médecin des Hôpitaux.

En témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude pour ses conseils et l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé M. DUFOUR

Médecin des Hôpitaux.

qui a bien voulu faire partie de notre jury. Nous y avons été très sensibles et l'en remercions vivement.

A mes parents,

A mon mari,

A mes enfants,

A toute ma famille,

A mes amis.

A mes Maîtres d'Externat de la Faculté de Médecine de PARIS.

ERYTHROBLASTOSE

ET

LEUCOSES

(A propos d'une observation personnelle)

I N T R O D U C T I O N

Le terme d'ERYTHROBLASTOSE, associé à une Leucose, évoque d'emblée une prolifération réactionnelle ou irritative de la lignée rouge, secondaire à la prolifération leucosique. Cependant, elle peut réaliser un aspect, moins fréquent, d'hyperplasie maligne, analogue à celle de la série granuleuse dans les leucoses.

Entre la forme pure d'érythroblastose maligne, affection proliférative isolée de la lignée érythroblastique, individualisée pour la première fois, en 1923, par l'hématologiste italien DI GUGLIELMO, et la leucoblastose pure, existe toute une série de cas intermédiaires.

Après avoir décrit les maladies érythrémiques, nous essaierons, dans cette étude, de montrer les liens qui existent entre ces deux proliférations. Nous analyserons ensuite, dans la littérature, la place occupée par la lignée rouge au cours des leucoses classiques.

L'observation d'un homme de 44 ans, hospitalisé au CENTRE HOSPITALIER de REIMS, dans le service du Professeur GEOFFROY, qui présenta, au cours d'une prolifération granuleuse maligne indiscutable, d'évolution aiguë, une érythroblastose tout à fait inhabituelle, morphologiquement normale, nous a inspiré ce travail.

Il nous a permis de soupçonner -et nous verrons que certaines études érythrocytaires et érythroblastiques sont des arguments en faveur de cette hypothèse- la participation de la lignée érythroblastique au processus leucosique.

Enfin, nous retrouverons des liens semblables entre les différentes lignées, au cours des différents syndromes myéloprolifératifs, terme créé par DAMESHEK, en 1951, pour montrer l'absence de barrières étanches et la fréquence des formes de transition entre des proliférations myéloïdes variées.

PREMIERE PARTIE

LES MALADIES ERYTHREMIQUES

LEURS RAPPORTS AVEC LES LEUCOSES

. . .

I - ERYTHREMIE AIGUE

C'est en 1923, sous le nom d'ERYTHREMIE AIGUE ou de MYELOSE ERYTHREMIQUE, que l'hématologiste italien DI GUGLIELMO décrivit une "nouvelle" forme d'affection sanguine proliférative intéressant, non pas les cellules blanches, mais la lignée érythroblastique. Cette première publication (63) fut complétée en 1926 et 1928 (64-65) par deux observations du même auteur, dont l'une, relative à une érythrémie chez un homme de 50 ans est considérée comme l'observation princeps.

Dès lors, la myélose érythrémique ou encore érythromyélose, comme l'a proposé P. CHEVALLIER (33), pour la différencier de la maladie de VAQUEZ, alors dénommée en FRANCE érythrémie, est individualisée comme "une entité morbide bien définie qui est l'équivalent pour la série rouge de la myélose leucémique dans la série blanche, c'est-à-dire un processus morbide caractérisé par une hyperplasie primitive et systématique du tissu érythropoïétique, accompagnée d'une intense anaplasie". Ainsi la définissait DI GUGLIELMO lui-même, et en 1946, il traçait les grandes lignes de la maladie à laquelle reste attaché son nom (67) :

ETUDE CLINIQUE

Certains éléments cliniques étaient considérés comme constants :

- fièvre irrégulière le plus souvent rémittente,
- splénomégalie importante,
- hépatomégalie,
- évolution aiguë de quelques jours à quelques semaines, mais toujours rapidement mortelle.

...

Les phénomènes hémmoragiques sont d'intensité variable, on n'observe pas de lésions bucco-pharyngées nécrotiques contrairement à d'autres hémopathies aiguës.

Ce tableau fut quelque peu modifié par de nombreuses publications ultérieures. L'hépato-splénomégalie est loin d'être toujours retrouvée. En effet, son absence est signalée par P. CHEVALLIER et ELY (32), par DI GUGLIELMO lui-même dans un cas vérifié anatomiquement, (68), par BOUSSER et Coll. (25), par RODAT, par FOLLANA (59), AUBRY, PORTIER, et VOLLENWEIDER (1) décrivent un cas d'érythrémie sub-aiguë avec hépatomégalie mais sans splénomégalie.

Il n'y aurait selon BOUSSER et Coll. (26) aucun critère clinique formel en dehors du syndrome anémique.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

C'est l'étude du sang et des organes hématopoïétiques qui va fournir les signes les plus importants de la maladie et va permettre d'en faire le diagnostic.

LE SANG

1°) L'anémie est constante et intense, le nombre de globules rouges étant de 1.100.000 à 2.700.000 selon DI GUGLIELMO, inférieur à 3.000.000 selon MALLARME et MOULONGUET (98) qui citent un cas avec 587.000 globules rouges et une moyenne de 1.500.000.

Ce chiffre des globules rouges subit des variations très importantes au cours de l'évolution et présente une chute fréquente à la période terminale.

Le taux d'hémoglobine est toujours très bas (5 à 8 g. pour 100 cm3) (98). La valeur globulaire est variable, mais la valeur moyenne est voisine de l'unité. (3 - 125).

...

2°) Les altérations morphologiques, et les anomalies de coloration des globules rouges sont soulignées par tous les auteurs.

- anisocytose. On observe de très fortes variations, macro- et microcytose malgré un volume corpusculaire moyen qui serait d'après les travaux de SCOTT et Coll. (142) de 96 micro-cube, donc à la limite supérieure de la normale.

- poïkilocytose. Egalement très fréquente, plus ou moins marquée selon les cas.

- polychromatophilie, avec hématies à la fois basophiles et acidophiles, hématies basophiles, hématies ponctuées de granulations basophiles ou azurophiles, parfois corps de Jolly et anneaux de Cabot. (116).

3°) Le taux de réticulocytes est généralement faible (67 - 72 - 99 - 26), quelques fois plus élevé que la normale (2). La résistance globulaire est légèrement diminuée selon PICARD (125), diminuée dans les observations de CHEVALLIER (32), tandis que MALLARME et MOULONGUET (98) notent une augmentation discrète de la bilirubinémie et de l'urobilinurie accompagnant des épisodes ictériques correspondant à une hémolyse accrue.

Les travaux de BALDINI et Coll. (4) vont dans le sens de ces constatations. La durée de vie des hématies marquées au Chrome 51 est nettement diminuée dans 8 cas sur 11 étudiés, les courbes de fragilité osmotique présentent une hétérogénéïté marquée, correspondant à des populations érythrocytaires différentes, et l'excrétion d'urobilinogène fécal est augmentée de façon variable.

Ces auteurs soulignent qu'il n'y a aucune corrélation entre le degré de l'anémie ou de la destruction sanguine, et le degré des réticulocytes ou le degré de l'érythroblastémie.

4°) L'érythroblastose sanguine est, en effet, avec l'anémie, le deuxième élément capital du tableau hématologique. Mais si la présence d'un grand nombre d'érythroblastes dans le sang est un signe important de l'érythromyélose, le seul fait de leur petit nombre n'a

...

guère de valeur en soi (42 - 125). Les variations quantitatives données par DI GUGLIELMO sont de 3.000 par mm3 à 258.000 par mm3. (67).

MALLARME et MOULONGUET (99) donnent des variations de 600 à 258.000. De nombreuses publications insistent sur des formes anérythrémiques ou pauciérythrémiques. L'observation d'AUBRY et Coll. (1) ne comporte jamais plus de 220 hématies nucléées par mm3, sans anomalies morphologiques. BOUSSER et Coll., RODAT et Coll. (25 et 133) en dénombrent en moyenne 2 pour 100 cellules blanches avec un maximum de 9 pour 100.

Le chiffre des érythroblastes sanguins est également très variable au cours de l'évolution (125), mais suivrait dans l'ensemble une courbe ascendante tandis que le chiffre des hématies suivrait la courbe inverse. Phénomène décrit par DI GUGLIELMO, et plus tard, par MALLARME et MOULONGUET (98-99), mais souvent couvert par la survenue d'une myéloblastose, fait que nous étudierons ultérieurement.

Etude qualitative des cellules rouges immatures.

Selon la description de DI GUGLIELMO (67), tous les stades de la lignée sont représentés dans le sang et ce sont les érythroblastes basophiles qui prédominent. Il existerait un hiatus érythrémique dû à un arrêt de la maturation.

Ce serait un élément très inconstant, toutes les publications concernant les formes pauci-érythrémiques ne présentent pas ce hiatus, d'autres signalent seulement une prédominance des formes jeunes. (26).

A côté de ces aspects morphologiques existant normalement dans la lignée rouge, DI GUGLIELMO a noté l'existence d'érythroblastes morphologiquement atypiques dénommés par lui "para-érythroblastes" par analogie avec les para-myéloblastes décrits dans la leucémie aiguë. Ces éléments ont été particulièrement étudiés par BASERGA (7). Ce sont des érythroblastes qui ne dépassent pas le stade basophile. Ils présentent des anomalies nucléaires avec irrégularité de forme, structure

plus ou moins grossière avec une chromatine intensément colorée ; des anomalies cytoplasmiques avec irrégularité de maturation, mitoses atypiques et bourgeonnements multiples, enfin un asynchronisme de développement entre cytoplasme et noyau.

Ces cellules seraient le signe d'une perturbation considérable de l'érythropoïese, telle qu'elle n'a guère été constatée que dans l'érythrémie aiguë (125).

MALLARME et MOULONGUET (99) signalent que les paraérythroblastes sont surtout nombreux dans le sang. Néanmoins, la présence de ces paraérythroblastes y est rarement signalée, et la plupart des auteurs pensent que les érythroblastes d'aspect normal constituent la grande majorité des éléments nucléés du sang de l'érythromyélose. (125-59).

Nous pouvons penser, à la lecture des publications, et comme l'écrit FOLLANA dans sa thèse (59) qu'il existe certainement "un parallèle entre l'intensité de l'érythroblastose sanguine d'une part, et la présence de formes basophiles, d'un hiatus érythrémique et d'anomalies morphologiques, d'autre part".

Quels autres éléments de la série rouge pouvons-nous rencontrer dans le sang ?

PICARD (125), MALLARME et MOULONGUET (98-99), à la suite de DI GUGLIELMO (67) et BASERGA (7) insistent sur la présence de pro-érythroblastes. D'autres auteurs n'en font pas mention.

Correspondant à un degré de plus d'immaturité, on a pu observer des hémocytoblastes que DI GUGLIELMO considère comme des éléments à orientation érythroblastique, pouvant exister dans ces cas particulièrement purs où seule la lignée rouge est atteinte (125). D'autres pensent qu'il s'agit de cellules-souches granuleuses.

...

5°) Des éléments réticulo-endothéliaux : Hémohistioblastes, cellules réticulaires et endothéliales sont décrites par DI GUGLIELMO dans son observation princeps (64 - 65), où il les avait rencontrés en grand nombre. De même MALLARME et MOULONGUET (98 - 99) notent une très forte réaction réticulo-endothéliale qui leur fait évoquer un trouble portant sur le conjonctif très jeune, tandis que DI GUGLIELMO (69) pense à une prolifération secondaire, la maladie primitive étant un défaut de maturation des cellules presque différenciées.

6°) La série lymphocytaire est rarement touchée dans l'Erythrémie aiguë (125).

7°) La lignée granuleuse sanguine est très diversement décrite dans les publications.

Il semble que dans l'Erythrémie aiguë pure, il n'y ait que peu de modifications de la représentation de cette lignée dans le sang. Le chiffre des leucocytes apparaît très variable selon les cas, et au cours de l'évolution chez un même malade. La leucopénie est cependant fréquente.

On note souvent la présence dans le sang circulant de formes jeunes : Myélocytes, Promyélocytes, Myéloblastes. : "Phénomène secondaire à la prolifération excessive des érythroblastes", disait DI GUGLIELMO au congrès de BOSTON en 1956. (69)."La réaction myéloïde, si nette qu'elle soit, reste toujours un phénomène d'accompagnement qui traduit simplement une perturbation fonctionnelle secondaire du tissu myéloïde (PICARD : 125)

Nous verrons, ultérieurement, l'importance que peut revêtir cette note leucémique au point de vue nosologique.

8°) Le nombre de plaquettes est diminué dans presque toutes les publications.

Mais quelle que soit l'importance des modifications sanguines,

...

Des éléments de type mégaloblastique sont souvent présents mais relativement peu abondants. Il s'agit, parfois, de véritables "gigantoblastes", (26 - 72 - 90 - 127) constituant le trait marquant du point de vue cytologique. D'autres formes sont à dominante mégaloblastique et posent, au premier abord, des problèmes diagnostiques avec la Maladie de Biermer (101 - 121).

Cette pseudo-mégaloblastose maligne, n'intéressant pas tous les érythroblastes, mais seulement un échantillonnage des érythroblastes pathologiques, le caractère partiel de ces atypies évoque une prolifération clonale (59 - 116). Cette hypothèse serait appuyée par les constatations faites au microscope électronique par DI GUGLIELMO et FERRARA en 1958 (71). A côté de cellules pro-érythroblastiques, dont les plus anciennes contiennent quelques grains de ribonucléoprotéine (Grains de Palade), à appareil de Golgi très développé, et présentant de nombreuses vésicules et vacuoles, ainsi qu'une hypertrophie du nucléole, on trouve des cellules correspondant à l'érythropoïèse normale sans altération spécifique.

On note enfin un grand nombre de noyaux nus (100) échappant à la lyse habituelle des noyaux expulsés (71).

2°) La série blanche granuleuse est presque toujours numériquement diminuée et submergée par la nappe érythroblastique.

Mais il faut insister sur le fait que les éléments jeunes de la série sont proportionnellement plus nombreux qu'à l'état normal (125), bien que DI GUGLIELMO en 1956 (69) marque comme critère diagnostique de l'érythro-myélose une absence de défaut de maturation des cellules blanches.

3°) Enfin, il y aurait une diminution de la lignée mégacaryocytaire (125).

AU TOTAL, les altérations médullaires catactéristiques de la maladie de DI GUGLIELMO seraient :

...

- une hyperplasie érythroblastique primaire élective avec une altération distincte du rapport leuco-érythroblastique ;

- une anaplasie due au blocage de maturation à la phase basophile ;

- une dysplasie avec formation de cellules atypiques de type para-érythroblastique, contrastant avec une érythropoïèse de type normoblastique prédominante ;

- une forte réaction réticulo-endothéliale avec des éléments à orientation érythroblastique.

DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

1°) LA RATE, telle que l'a décrite PICARD, est toujours hypertrophiée, et pèse généralement plus de 400 grs. Elle atteignait 1.700 grs dans un cas de DI GUGLIELMO. On constate une diminution du nombre et du volume des corpuscules de Malpighi, contrastant avec un réticulum hypertrophié et renfermant dans ses mailles des éléments cellulaires très nombreux. De nombreux foyers ou nids érythroblastiques quelquefois confluents en véritables nappes sont disséminés dans toute l'étendue de la pulpe rouge. Ils sont constitués en majeure partie par des éléments jeunes ne dépassant pas le stade basophile. Tous les éléments réticulo-endothéliaux sont en voie de prolifération intense et en forte activité macrophagique. Signalons la présence assez fréquente d'un petit nombre d'éléments myéloblastiques.

MALLARME et MOULONGUET (98 - 99) notent un rétrécissement des sinus dont les parois sont infiltrées d'érythroblastes et de cellules réticulaires diverses. BOUSSER (25), dans son observation de maladie de DI GUGLIELMO asplénomégalique, mais avec anomalies morphologiques médullaires de la lignée rouge très importantes, trouve dans la rate une majorité de cellules anormales, soit petits érythroblastes acidophiles, soit énormes cellules aux monstruosités multiples. Une sclérose entoure ces éléments.

2°) LE FOIE est toujours augmenté de volume avec péri-hépatite. La prolifération érythroblastique est dans l'ensemble moins marquée que dans la rate, de sorte que la structure générale de l'organe est conservée. Mais PICARD (125) note des foyers, inclus dans les lobules dont ils disloquent plus ou moins les travées, tassés dans les capillaires, ou disséminés dans les espaces-porte, foyers constitués en majeure partie par des érythroblastes basophiles et quelques mégaloblastes.

BOUSSER et Coll. (25) retrouvent des érythroblastes anormaux et monstrueux, identiques à ceux décrits dans la rate, mais l'infiltration pathologique est moindre.

MALLARME et MOULONGUET (99) remarquent des cellules de Kupfer hypertrophiées en orientation érythroblastique.

A l'opposé, RODAT et Coll. (133), dans une observation d'érythromyélose asplénomégalique ne retrouvent pas de lésions spécifiques d'une hémopathie, mais seulement une hépatite subaiguë modérée qui pourrait être d'origine inflammatoire.

3°) LES GANGLIONS LYMPHATIQUES. La plupart des auteurs signalent une hypertrophie des ganglions lymphatiques. BOUSSER (25) décrit dans les ganglions médiastinaux de nombreux érythroblastes pathologiques dans des zones de sclérose modérée.

4°) Dans les autres organes, les lésions constatées sont moins caractéristiques :

- suffusions hémorragiques discrètes au niveau des séreuses
- lésions gastriques (125) : ulcérations multiples, hémorragiques, sur une muqueuse atrophique avec, par contre, des phénomènes prolifératifs des éléments histiocytaires de la muqueuse elle-même.
- également, phénomènes localisés de prolifération des éléments réticulo-endothéliaux dans le pancréas, le poumon, les surrénales, l'épiploon. MALLARME et MOULONGUET (99) notent une hypertrophie du pancréas et des surrénales.

...

Dans tous ces tissus, là où le tissu myéloïde existe normalement (moelle osseuse), et là où il peut s'en développer pathologiquement par métaplasie (essentiellement rate et foie) existe une prolifération érythroblastique qui apparaît ainsi systématisée et de configuration particulière, ainsi que l'ont observée DI GUGLIELMO, FERRARA, et BENEDETTI (71) : "Les cellules érythroblastiques forment un rond réticulo-histiocytaire avec les apparences d'un "nid histio-érythroblastique" décrit comme "phénomène de DI GUGLIELMO".

EVOLUTION

L'étude de l'évolution de l'affection va nous permettre de compléter cette description de la maladie de DI GUGLIELMO.

Il s'agit d'une affection toujours fatale à court terme. La durée d'évolution est de 5 jours dans le cas princeps de DI GUGLIELMO (64 - 65) de 3 semaines depuis le début apparent de la maladie dans l'observation de RODAT et Coll. (133), de 3 mois dans celles de BOUSSER (25) et de BAER (3).

Dans les cas typiques, elle va de quelques jours à 2 mois (67). Mais l'existence de formes d'évolution plus prolongée, de 3, 4 mois, jusqu'à 3 ans a permis d'individualiser des formes sub-aiguës et chroniques, complétant ainsi la classification des myéloses érythrémiques.

...

II - [illegible]

[illegible]

Tandis que DI GUGLIELMO l'admet implicitement, PICARD, dans sa thèse, en 1925, individualise une forme sub-aiguë de myélose érythrémique.

Il s'agit de certains cas qui présentent à la fois une évolution moins rapide, et un comportement sanguin un peu spécial.

Cet auteur rassemble des observations antérieures, ainsi que deux nouvelles, qui présentent une évolution de 5 à 7 mois avec rémissions cliniques de courte durée. Les particularités hématologiques que l'on peut noter sont:

- l'absence d'hiatus érythrémique dans le sang et dans la moelle, les formes orthochromatiques restant en proportion notable ;

- l'acémie, qui, tout en étant importante, n'a pas le caractère régulièrement progressif qu'elle présente le plus souvent dans l'érythrémie aiguë.

PICARD retient l'action favorable de la thérapeutique -opothérapie hépatique, transfusions et radiothérapie splénique- sur le nombre des cellules rouges adultes qui augmentent en même temps que les cellules immatures en circulation diminuent jusqu'à disparaître presque complètement, et que la moelle osseuse reprend un aspect beaucoup plus voisin de la normale, au cours de ces courtes rémissions.

Ces observations sont placées par l'auteur dans le cadre de la maladie de DI GUGLIELMO en raison de l'évolution fébrile, de l'atteinte prédominante de la lignée rouge -avec une anémie très importante et une prolifération érythroblastique très nette dans la moelle dès le premier examen- et de la splénomégalie.

...

Néanmoins, il n'est pas fait mention de dysplasie de la lignée rouge, mais DI GUGLIELMO pense que les anomalies sont d'autant plus nombreuses qu'il s'agit de formes plus graves à évolution plus rapide. D'autres cas furent décrits depuis, tel celui de R. DI GUGLIELMO en 1949 (72), qui présentait des anomalies morphologiques importantes.

ERYTHREMIE CHRONIQUE

Si l'érythrémie sub-aiguë est rattachée par les auteurs à l'érythrémie aiguë, la myélose érythrémique chronique est considérée par certains comme une entité distincte.

C'est probablement COPELLI (35) qui, dès 1912, en a décrit le premier cas, sous le nom d'"érythromatose". Mais c'est BENEDETTI (10) qui en 1938 fit la description complète d'une myélose érythrémique typique d'évolution chronique avec hyperplasie et anaplasie dans le sens exclusivement érythroblastique accompagnée d'une métaplasie splénique.

Cet auteur nie que la maladie de Cooley, qui jusqu'à cette date était considérée comme une myélose érythrémique chronique, fasse partie du tableau des myéloses. De même, la maladie de Vaquez ne présentant qu'une rare anaplasie est éliminée de ce cadre.

Citons encore les cas d'ISRAELS en 1939 (80), de DUESBERG en 1940 (49), d'HEILMEYER et SCHONER en 1941 (76) qui décrivent une "érythromyélose" chronique avec 122 érythroblastes pour 100 cellules blanches dans le sang, et dans la moelle, 3.000 cellules rouges pour 100 cellules blanches. Dans la même année, DI GUGLIELMO et QUATTRIN (66) en publient un cas. DI GUGLIELMO considère cette forme chronique comme différant des formes aiguës par plusieurs particularités, les plus importantes étant son évolution prolongée durant environ deux ans et les découvertes hématologiques.

...

En effet, le début et la marche évolutive de la maladie sont moins sévères, sans fièvre ni syndrome hémorragique important, la splénomégalie est moins marquée ; il existe des périodes stationnaires ou d'amélioration.

Au point de vue hématologique, l'anémie serait moins importante, l'érythroblastose sanguine moins élevée mais elle est en fait très variable allant de la forme anérythrémique de BENEDETTI (10) et d'une érythroblastose de 50 par mm3 dans le cas de DUESBERG (49) à 79.000 par mm3 dans un cas d'ISRAELS(80).

Si, dans les formes aiguës, les érythroblastes basophiles prédominent, ce sont les érythroblastes orthochromatiques qui dominent dans les formes chroniques. Les réticulocytes sont en nombre le plus souvent élevé.

Dans la moelle, l'hyperplasie érythroblastique est très nette dans tous les cas, mais l'anaplasie est moins marquée sans hiatus. La présence de formes mégaloblastiques est retrouvée par tous les auteurs. SCHWARTZ et CHRITCHLOW (139), BOUSSER et Coll. (26) notent des perturbations du métabolisme du fer dans ces cas chroniques. Les autres faits cliniques et hématologiques présentent des différences minimes avec les formes aiguës.

Mais nous sommes frappés dans de nombreux cas décrits comme érythrémie aiguë, sub-aiguë ou surtout chronique par la présence dans le sang de formes immatures de la lignée granuleuse. Cette constatation va nous amener vers une autre affection qui a été décrite comme une nouvelle entité cytologique.

...

III - L ' ERYTHROLEUCOSE

En effet, cette affection est caractérisée par une atteinte simultanée des lignées granuleuse et érythroblastique.

Dès 1917, DI GUGLIELMO (62 b.), qui pressentait la prolifération maligne de la lignée érythropoïétique, base de son travail de recherche durant toute sa vie, décrivait sous le nom de"myélose-érythroleucémique" une affection primitive du tissu myéloïde caractérisé par une prolifération intense et anormale des divers éléments de ce tissu, lignée rouge et lignée blanche granuleuse. Puis en 1939, MOESCHLIN et ROHR (114) appliquent ce terme au cas d'une femme de 34 ans chez qui ils dénombraient 85 érythroblastes pour 100 globules blancs dans le sang, et 340 cellules rouges pour 100cellules blanches dans la moelle. Le pourcentage de myéloblastes, dans ce cas, considéré comme princeps, était très faible au début, 5 % dans le sang, et 16 % dans la moelle. Il n'y avait pas de hiatus érythrémique. Néammoins, les auteurs notaient de nombreuses mitoses dans les deux séries, des formes mégaloblastiques dans la lignée rouge et des corps d'Auer dans les myéloblastes. Ce cas présente donc les caractères hématologiques d'une double prolifération maligne, diagnostic qui a été confirmé par l'autopsie.

L'érythroleucomyélose est donc "une sorte de pont", ainsi que l'ont appelé LEMAIRE et MALLARME (93), entre l'érythrémie aiguë et la leucose aiguë. On retrouve les signes cliniques de l'une et de l'autre affection : anémie fébrile, splénomégalie, syndrome hémorragique. Sans doute, est-il plus rare d'observer les signes buccaux de la leucémie aiguë.

Il en est de même du point de vue hématologique "le sang de l'érythroleucomyélose est un sang à la fois érythroblastique et leucoblastique : la baisse des globules rouges, considérable, s'accompagne de leucocytose dans le sang. Sur la lame de sang, comme sur le

...

myélogramme, on reconnaît les érythroblastes du même type que ceux de l'érythromyélosepure, érythroblastes à la fois indifférenciés et différenciés dans une maturation anarchique et monstreuse. Les leucoblastes sont du type hémocytoblastique, myéloblastique et paramyéloblastique (NAEGELI), ensemble que nous désignons sous le nom de "cellules leucosiques" pour bien montrer qu'ils sont différents morphologiquement des leucoblastes normaux".

De nombreux cas d'érythroleucose ont été publiés depuis cette description de MALLARME et MOULONGUET (98), tous très variables dans leur pourcentage de cellules leucosiques et de cellules rouges nucléées, demême que dans leur évolution ; il semble que celle-ci soit plus longue que celle de la maladie de DI GUGLIELMO. On peut observer des périodes de rémission assez importantes. Selon MALLARME et MOULONGUET, les délais d'évolution sont d'autant plus brefs que le pourcentage des éléments leuco-érythroblastiques est plus grand et porte sur les formes plus jeunes et plus atypiques.

On retrouve ainsi la règle commune à toutes les leucémies et toutes les érythromyéloses.

Les rapports chronologiques entre érythroblastose et leucoblastose seront étudiés ultérieurement. Nous verrons l'importance de leurs variations dans la notion de syndrome de DI GUGLIELMO.

...

FORMES DE PASSAGE ENTRE CES DIFFERENTES AFFECTIONS

LEURS RAPPORTS AVEC LA LIGNEE GRANULEUSE

DE LA MALADIE AU SYNDROME DE DI GUGLIELMO

Nous avons jusqu'à présent considéré avec DI GUGLIELMO ces affections prolifératives comme des "entités pathologiques autonomes" ne pouvant chez un même malade se mêler ou se succéder. Cet auteur avait en effet classifié les myéloses en : myéloses érythrémiques, érythroleucémiques et leucémiques avec dans chacune de ces catégories des formes aiguës et chroniques. (67)

Mais si cette classification a le mérite d'être claire, nous allons voir qu'il peut exister de nombreuses formes de passage entre ces maladies, passage entre érythromyélose aiguë et chronique, entre ces dernières et l'érythroleucomyélose, elle-même forme de transition entre les proliférations pures de la lignée rouge et de la lignée blanche aboutissant ainsi à la notion de syndrome de DI GUGLIELMO, notion introduite en 1958 par DAMESHEK et BALDINI (42).

I - ERYTHROMYELOSE AIGUE ET CHRONIQUE

Si certains auteurs attachent une importance à cette distinction (DI GUGLIELMO, (67), PICARD (125), SCHWARTZ (139), BOUSSER (26)), d'autres comme BAER (3) et FOLLANA (59) pensent qu'elle ne se justifie pas.

En effet, les critères semblent plus cliniques qu'hématologiques, basés sur la durée d'évolution, mais le début d'une hémopathie maligne est difficile à cerner. Il peut exister une période d'asthénie préalable à l'atteinte de l'état général qui n'est pas toujours évoquée par le malade, ou même une anémie vérifiée, mais non expliquée, pendant des mois précédant une hémopathie d'allure dramatique.

Il y a des cas d'érythrémie évoluant pendant plus d'un an qui sont décrites comme sub-aiguës, d'autres cas, comme l'une des observations de myélose érythrémique chronique de SCHWARTZ et CHRITCHLOW (139) évoluent pendant six mois.

Les critères hématologiques basés sur le moindre degré d'anaplasie sont également quelquefois en défaut.

Si lorsqu'il existe un hiatus, l'évolution est très rapide (121), il est des cas, d'évolution aiguë où la lignée rouge arrive à son terme et les formes orthochromatiques sont plus nombreuses que les formes basophiles, les leucoblastes ne pouvant répondre de cette évolution car présents en très petit nombre (59 - 116).

Le traitement même palliatif joue un rôle dans la durée de la maladie. Il est certain que les transfusions et les antibiotiques améliorent temporairement ces malades.

Les rémissions cliniques et hématologiques ne suffisent pas non plus à affirmer le caractère chronique de la maladie, de même que les rémissions de la leucémie aiguë ne permettent pas de parler de forme chronique (FOLLANA : 59).

Il n'y aurait donc pas de cadre net de ces deux formes, et la distinction nous semble arbitraire et non nécessaire.

II - MALADIES ERYTHREMIQUES ET LEUCOSES

1°) Analogies entre ces deux proliférations

Elles sont très grandes. Les tableaux cliniques de l'érythromyélose aiguë et de la leucose aiguë sont très voisins. Dans les deux cas, il s'agit d'une maladie aiguë évoluant rapidement dès le début, caractérisée par une fièvre irrégulière souvent élevée, une pâleur marquée, une hypertrophie de la rate et du foie, un syndrome hémorragique inconstant.

...

Sans doute peut-on invoquer en faveur de la maladie de DI GUGLIELMO l'hypertrophie plus importante de la rate et du foie, l'absence habituelle des lésions ulcéro-nécrotiques de la bouche et du pharynx, la plus grande rareté des adénopathies, mais, seuls, l'examen du sang et l'étude des organes hématopoïétiques permettent un diagnostic précis.

Ici encore les analogies sont frappantes. Dans l'un et l'autre cas, il s'agit d'une hyperplasie primitive et systématique avec arrêt de maturation des cellules.

"L'analogie essentielle est constituée, écrit DI GUGLIELMO, par la présence dans le sang périphérique de cellules plus ou moins nombreuses, profondément immatures et atypiques, appartenant respectivement à la série rouge dans l'érythrémie aiguë et à la série blanche dans la leucémie aiguë". Des cellules indifférenciées sont retrouvées dans le sang, aussi bien dans une maladie que dans l'autre. Le hiatus érythrémique correspond au hiatus leucémique. Il existe, de plus, une parfaite analogie de comportement des érythrocytes immatures dans la maladie de DI GUGLIELMO et des leucocytes immatures dans la leucémie aiguë.

Ainsi, dans les deux affections, il existe (108) :
- une hyperplasie avec métaplasie
- une anaplasie avec dysplasie.

Les différences entre les deux maladies semblent d'importance secondaire. On a opposé la généralisation moindre du processus érythrémique par rapport au processus leucémique, mais le processus érythrémique peut être également extrêmement diffus.

Enfin la prolifération des cellules réticulo-endothéliales est beaucoup plus importante dans l'érythromyélose aiguë que dans la leucémie aiguë où cependant elle atteint parfois une grande intensité.

...

En conclusion de cette tentative de rapprochement, érythromyélose aiguë, leucomyélose aiguë, on peut souligner que l'analogie histopathogénique fondamentale est marquée par l'existence de formes de passage qui sont représentées par l'érythroleucomyélose.

2°) La lignée blanche au cours des maladies érythrémiques

Les myéloses érythrémiques "pures" telles qu'elles ont été définies en 1923 par DI GUGLIELMO (63) : "entités pathologiques autonomes c'est à dire maladies véritables et spécifiques, primitives, caractérisées par une prolifération systématique et généralisée qui touche électivement l'appareil érythropoïétique du tissu myéloïde" semblent très rares.

Dans de nombreuses publications on note une leucocytose avec présence de cellules blanches immatures dans le sang : promyélocytes et myéloblastes. Dans la moelle, la lignée blanche, quoique le plus souvent numériquement diminuée présente un pourcentage relativement plus élevé de formes jeunes. A la période terminale, le nombre de myéloblastes augmente très souvent dans le sang.

Tous les auteurs s'accordent pour conserver l'étiquette de maladie de DI GUGLIELMO, lorsque la myéloblastose est, et reste, minime jusqu'à la mort du malade (39 - 116). Quelques observations se présentent ainsi (3 - 25 - 63 - 64 - 125). La prolifération érythroblastique est pure et représente toute la maladie.

Mais, en 1940, HOESCHLIN et ROHR (114) reconnaissaient seulement cinq cas d'érythrémie pure dont un seul chronique et proposaient d'englober sous le terme d'érythroleucose les formes dans lesquelles la myéloblastose était trop importante pour être appelée réactionnelle.

En effet, la discussion sur l'autonomie de la maladie de

...

DI GUGLIELMO repose sur l'interprétation de cette myéloblastose sanguine et médullaire lorsqu'elle est minime (59).

Etat réactionnel du système leucopoïétique ou participation de la lignée granuleuse au processus malin ?

La première thèse est soutenue par DI GUGLIELMO, qui, en 1956, (69) nie le diagnostic d'érythroleucose à de nombreux cas publiés comme tels et les insère dans le cadre des myéloses érythrémiques.

Les causes d'erreur de diagnostic seraient la présence de myéloblastes dans le sang, phénomène qui, selon DI GUGLIELMO, serait secondaire à la prolifération excessive des érythroblastes dans la moelle, ou serait dû au passage des cellules de la rate dans le sang.

Il réaffirme les critères de diagnostic des érythromyéloses pures :

dans la moelle

- grande prédominance de la série érythroblastique sur la série granuleuse et progression de cette caractéristique.
- progression de l'anaplasie érythroblastique.
- absence de défaut de maturation des cellules granuleuses.

dans le sang

- grande prédominance des érythroblastes avec augmentation de l'hyperplasie et de l'anaplasie.
- diminution des réticulocytes, des érythrocytes et des cellules granuleuses.

Il y aurait donc, pour cet auteur, malgré les liens de parenté, conservation de limites bien définies entre ces maladies -érythromyélose et érythroleucomyélose- chacune étant considérée comme une entité distincte.

Mais en 1946, MALLARME et MOULONGUET (98) émettent l'hypothèse d'une succession possible de ces différentes proliférations chez un même malade selon trois stades :

- érythroblastique pur ou prédominant
- mixte
- myéloblastique prépondérant avec terminaison en leucose aiguë myéloblastique.

Une observation de VERLOOP, en 1952, (152) en est un exemple typique. Au début, prolifération érythroblastique prépondérante avec les anomalies décrites par DI GUGLIELMO. On ne rencontre que quelques myéloblastes dans le sang montrant des corps d'Auer. Puis le pourcentage des myéloblastes augmente progressivement dans la moelle pour atteindre 90 % un an après le début apparent de la maladie.

En 1956, DI GUGLIELMO (69) lui-même confirme la possibilité de succession des trois phases et parle de maladie myéloproliférative polyphasique, le défaut de maturation des cellules de la moelle intéressant soit les lignées séparées, réalisant les formes pures, soit plusieurs lignées simultanément ; on obtient ainsi des formes bi-systémiques ou il peut y avoir une atteinte successive réalisant des formes polyphasiques.

Cette succession dans un ordre précis n'est pas obligatoire. La progression inverse est possible. LAMBERT (90) publie une observation d'érythroleucomyélose à prédominance érythroblastique atypique jusqu'à la fin, ayant débuté sous le masque sanguin et médullaire d'une leucose myéloblastique aiguë.

MALLARME d'une part (101), BOUSSER d'autre part (26), insistent sur la variabilité de l'érythropoïèse maligne dans le temps. L'érythroblastose peut être passagère. ROUCAUD en 1953 (134) signale au cours de l'évolution d'une érythroleucose des oscillations à chaque instant entre le pôle leucémique et le pôle érythrémique. MICHON et Coll. (111) ont parlé de caprices évolutifs de myéloses érythrémiques avec alternance de

phases érythrémiques et leucosiques chez un même malade. Les observations de JOURNOUD (81), de FOLLANA (59), en sont également des exemples.

Devant la succession de ces stades le premier étant le plus souvent le stade érythroblastique, de nombreux auteurs ont considéré l'érythrémie aiguë pure comme la première phase d'une myélose plus complexe.

En 1951, MALLARME et BOUREL (100) notent que la maladie de DI GUGLIELMO est une affection rare et que celle-ci n'est et ne reste une érythroblastose pure que si son évolution est suraiguë. L'évolution plus lente permet à l'érythroleucomyélose de se développer. De même VERLOOP et Coll. en 1952 (152) pensent que la chance est plus grande de transformation aiguë myéloblastique lorsque les malades vivent plus longtemps. Une plus grande longévité due aux transfusions et aux antibiotiques aurait donc favorisé l'apparition de formes mixtes.

En 1958, DAMESHEK et BALDINI (42) écrivent : "L'érythromyélose peut être observée à la première phase et peut-être la seule de l'affection " et proposent le terme de syndrome de DI GUGLIELMO, pour englober toutes les variations qui existent entre la prolifération érythroblastique pure et la prolifération myéloblastique pure.

DAMESHEK et GUNZ (43), BALDINI et Coll. (4), ainsi que SCOTT et Coll. (142) précisent le caractère artificiel de la distinction entre érythromyélose et érythroleucose. RACHET (127) écrit qu'une érythromyélose pure en apparence évolue souvent vers l'érythroleucose typique.

D'autres auteurs, comme MURATORE et FOLLANA (116) pensent qu'une myéloblastose, même minime, signe dans tous les cas la participation de la lignée granuleuse au processus malin et qu'on ne peut la considérer comme réactionnelle ou d'accompagnement.

...

Plus que des critères quantitatifs, ce seront des critères qualitatifs qui feront aboutir ces auteurs à cette conclusion.

En effet, certains cas de myélose érythrémiques sont en fait des érythroleucoses. Ainsi dans l'observation de R. DI GUGLIELMO (72) publiée sous le titre d'érythrémie sub-aiguë, les myéloblastes médullaires ainsi que les promyélocytes et hémocytoblastes sont en nombre important dès le début et augmentent au fur et à mesure de l'évolution pour atteindre plus de 40 % des éléments granuleux, 12,8 % des éléments nucléés. Un chiffre ne peut être qu'une distinction arbitraire pour lequel les auteurs divergent (59). Par contre, la découverte de leucoblastes sanguins ou plus souvent médullaires est un argument de certitude mais les anomalies qualitatives sont rarement signalées dans les observations.

La présence de cellules "ambiguës" dont l'orientation n'est pas nettement définie, des troubles de la segmentation des polynucléaires sont des éléments d'orientation en faveur de la malignité granuleuse. Ainsi un pseudo syndrome de Pelger-Huët noté dans 7 observations sur 23 de MURATORE et FOLLANA (116) est un argument d'autant plus précieux que, dans bien des cas, la leucoblastose était inférieure à 20 %, et donc le diagnostic était difficile.

De diagnostic difficile également, une observation de ces auteurs avec 7 % de myéloblastes sans anomalies mais deux mois plus tard 24 % de myéloblastes.

De plus, la ponction peut être le reflet infidèle de l'ensemble de la prolifération. Il peut exister de grandes variations d'un jour à l'autre.

FOLLANA (53) rapporte une observation dans laquelle la participation de la lignée blanche est très fugitive, retrouvée dans un seul myélogramme. Dans les cas où la prolifération rouge semble isolée, on peut se demander si la prolifération myéloblastique n'aurait pas fait son apparition plus tard si le malade avait vécu plus longtemps. (59 - 116).

On peut donc penser avec DAMESHEK et BALDINI (42) que l'érythromyélose est plutôt un aspect d'un processus myéloprolifératif généralisé dans lequel l'une ou l'autre série de la moelle peut participer, soit à des moments divers, soit simultanément. La lignée mégacaryocytaire étant aussi fréquemment impliquée dans ce processus. (116 - 121 - 70 - 144).

...

DEUXIEME PARTIE

LA LIGNEE ROUGE AU COURS DES LEUCOSES

I - CAS CLINIQUE

Le cas que nous avons eu l'occasion d'observer récemment est un exemple dans lequel l'érythroblastose, bien que ne présentant aucun caractère morphologique anormal, est d'une importance exceptionnelle.

Monsieur BER.... Camille, âgé de 44 ans est admis, le 7 Novembre 1970 à l'hôpital de REIMS, dans le service de stomatologie du Docteur HURET.

En effet, le malade avait été vu 4 jours auparavant en consultation pour une ulcération de la région incisive supérieure édentée. Afin de supprimer le traumatisme provoqué par les incisives inférieures, on en avait pratiqué l'extraction.

Mais, l'ulcération ne montrant aucun signe de guérison et continuant à saigner, Monsieur BER.... revient consulter. Le Dr. HURET est frappé par la dégradation profonde de l'état général entre les deux consultations et décide d'hospitaliser ce malade. L'examen de la plaie confirme son extension. L'os est à nu et l'on a l'impression d'un foyer d'ostéite profond du maxillaire supérieur.

Une biopsie muqueuse et osseuse est alors pratiquée et une numération formule sanguine est demandée.

Davant l'aggravation rapide de son état et les résultats de ses examens, Monsieur BER.... est transféré le 10 Novembre dans le service du Professeur GEOFFROY, où il ne séjournera malheureusement pas longtemps. Il devait en effet décéder 48 heures plus tard.

...

Cliniquement

A son entrée dans le service, le malade était très fatigué, conscient, mais obnubilé.

La température était à 37° 5.

La tension artérielle à 8/5.

Les téguments et les muqueuses étaient pâles, mais non ictériques.

Il souffrait intensément de la région épigastrique, mais était incapable de préciser la nature de ses douleurs.

A l'inspection, on nota des hématomes des genoux et de nombreuses ecchymoses correspondant aux points de piqures.

A la palpation, le foie était dur, lisse, sensible, dépassant d'un travers de main le rebord costal mais semblant légèrement ptosé. La rate n'était pas perçue. Un petit ganglion axillaire et un ganglion inguinal droit durs, peu mobiles, étaient retrouvés.

Le reste de l'examen était négatif en dehors de quelques sous-crépitants du sommet droit.

Antécédents

Par un interrogatoire patient, nous avons pu retrouver les traces de son hospitalisation récente, en Août 1970, et celle d'une intervention faite 12 ans auparavant. Le passé médical et chirurgical de ce malade, qui vivait seul et dont nous ne connaissons pas les antécédents familiaux, est en effet marqué par une gastrectomie type Finsterer faite en 1958, à l'hôpital de REIMS, pour un ulcus gastrique qui avait saigné.

Son histoire hématologique

Elle semble débuter au mois d'Août 1970. Elle sera à cette date liée au passé digestif de ce malade et n'attirera pas particulièrement l'attention, mais la numération et la formule sanguines présentaient déjà des anomalies.

En effet, Monsieur BER.... qui se plaignait depuis trois mois de douleurs épigastriques est alors hospitalisé dans le service de chirurgie du Pr. BASTIEN pour des rectorragies importantes qui font pratiquer un hémogramme en urgence. Il montrait le 23 Août 1970 une anémie avec leucocytose.

G.R. 2.630.000
G.B. 35.300
H.B. 9,10 gr. pour 100 ml
Valeur globulaire 1,07
Hématocrite 29 %

Mais surtout, on notait dès cette date la présence de 16 hématies nucléées pour 100 globules blancs.

Devant cette anémie, le malade reçut une transfusion de 500 ml dans la nuit du 23 au 24, puis de nouveau dans la matinée du 24, et l'on essaya, en égard à ses antécédents, de chercher plus loin que dans le prolapsus hémorroïdaire les causes de cette anémie.

Des radiographies de l'estomac pratiquées le 4 septembre montraient 3 petites lacunes sur le moignon gastrique, évoquant l'existence de granulomes inflammatoires. Une gastroscopie faite le 10/9/70 montrait d'une part un reflux jejuno-gastrique important et permanent et d'autre part, une gastrite hémorragique avec hypertrophie des plis. Cette réaction gastritique semblait due à la fois au reflux et à des facteurs exogènes. En effet, le malade fume 15 à 20 cigarettes par jour, et n'est pas tempérant (deux litres de vin par jour). Les réactions hépatiques sont du reste en partie perturbées.

Les autres examens sanguins pratiqués durant cette hospitalisation ne comportent malheureusement pas de formule sanguine. Nous les avons groupés dans le tableau suivant avec la précédente numération, ainsi que celle qui a été faite lors d'une hospitalisation ultérieure pour gastrocopie. Nous avons également noté les transfusions reçues. ...

	23/8	24/8	5/9	14/9	2/10
G. Rouges	2.630.000	3.500.000	4.200.000	4.300.000	3.400.000
G. Blancs par mm3	35.000	14.000	7.000	14.600	10.000
H.b. g.p. 100 ml	9,10	11	13	13	10,5
CHM picogrammes		31,5	31	30	31
Hématocrite %	29 %	35 %	36 %	35 %	30 %
Plaquettes		540.000		390.000	
Hématies nucléées pour 100 G.B.	16				
Transfusions		1.000 cm3	1.000 cm3		

TABLEAU I

L'anémie semble avoir été, en partie, réparée par les transfusions. Cependant, la sidérémie du 4 Septembre était de 40 micro-grammes pour 100 ml.

Le malade a quitté le service de chirurgie le 16 Septembre, en bon état général, puis fit deux nouveaux séjours de 48 heures pour gastroscopie.

On notait alors une diminution des signes inflammatoires. Le 26 Octobre, lors de la dernière gastroscopie, l'état général et gastrique était bons. Seul, son état buccal inquiétait le malade. Il est alors envoyé par son médecin traitant en consultation de stomatologie.

De même que l'état général de ce malade s'est dégradé très rapidement, les numérations -formules sanguines- pratiquées un mois plus tard, lors de sa dernière hospitalisation, montrent des change-

...

ments extraordinaires.

Le 9 Novembre, nous sommes frappés d'emblée par l'anémie à 2.700.000, par la leucocytose à 33.000, par l'hypoplaquettose à 100.000/mm3, mais surtout par la présence dans la formule de 240 érythroblastes pour 100 globules blancs, et de 90% de leucoblastes.

Une anisocytose, une poïkilocytose et une anisochromie sont notées. Mais l'érythroblastose est faite de cellules proches de la maturité.-la majorité de ces érythroblastes étant acidophiles et polychromatophiles- et sans anomalie morphologique notable.

La double prolifération érythroblastique et leucoblastique va être retrouvée dans le myélogramme du 10 Novembre (service du Professeur Agr. BOY).

Les frottis de moelle montrent en effet une infiltration leucoblastique importante. Les leucoblastes sont de grande taille, d'aspect myélo-monocytaire.

Mais ceux-ci ne sont pas les cellules prédominantes. La lignée érythroblastique domine, représentant en moyenne 48 % des cellules nucléées. Elle ne présente que quelques anomalies morphologiques peu significatives. Toute la lignée est représentée. Les mitoses sont nombreuses, mais ne sont pas atypiques.

La coloration de Perls ne montre pas de sidéroblastes. La réaction P.A.S. est négative dans les érythroblastes.

Cette énorme prolifération érythroblastique va être retrouvée sur les autres numérations pratiquées pendant son court séjour dans le service. Nous regroupons celles-ci dans le tableau II.

	9/11/70	10/11/70	11/11/70	12/11/70
G.R./mm3	2.700.000	2.560.000	2.600.000	2.050.000
G.B.	33.000	47.200	46.400	133.000 avec les hématies nucléées
Hb. g/100 ml		8,5	7	
C.H.C. picogr.		33,4	27	
Hématocrite	26 %	28,1 %	25 %	24 %
Plaquettes	100.000		200.000	220.000
Poly Neutro	6	12	12	
Eosino				
Baso	4	6		
Lymphocytes		10	4	
Monocytes			2	
Myélocytes		8	8	
Leucoblastes	90	64	74	
Erythroblastes pour 100 G.B.	240	150	150	

TABLEAU II

...

L'étude de la coagulation révèle des troubles très importants dominés par un taux de fibrinogène de 1 g/l à l'entrée avec applatissement du thromboélastogramme, mais le malade ne saignait plus. Ce taux remonta à 2,2 g le 12 Novembre alors qu'il était sous héparine.

Le temps de Quick était de 16"5 (T = 13")
Le temps de thrombine 8"3 (T = 6"8)

Les autres examens que nous avons pu faire ne révèlaient qu'une V.S. augmentée, une hypoprotidémie importante et une urée sanguine à 1,10 g.

Le caryotype ne montrait pas d'anomalie.

Nous n'avons malheureusement pas pu faire le bilan d'hémolyse, qui était prévu pour le jour du décès du malade, et notre observation présente ainsi une lacune. Mais nous avons pu faire un début de bilan immunologique. (Dr. POTRON, service du Pr. Agr. BOY).

Les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs.

L'étude du groupe sanguin a mis en évidence des modifications antigéniques. En effet, chez ce malade, qui était du groupe A1, Rh +, sous-groupes CcDee, on a constaté une double population d'hématies donnant l'image d'une prolifération clonale.

- La population prédominante est de groupe A1
- La population minoritaire réagit avec le sérum anti-H et il n'y a pas d'agglutination avec les sérums anti-A1 et anti-A.

EVOLUTION

Malgré l'Iniprol, le malade continue de souffrir intensément de la région épigastrique, et en dépit de la réanimation entreprise, il présenta, le 13 au matin, un collapsus rapidement fatal sans étiologie évidente.

Examens anatomo-pathologiques

(Dr HOPFNER - service du Pr. CAULET)

Si la muqueuse gingivale et l'os sous-jacent n'étaient le siège que d'une lésion hématologique ulcérée non spécifique, remaniée et granulomateuse, l'examen histologique des organes prélevés post-mortem va retrouver cette double prolifération érythroblastique et myéloblastique.

a) macroscopiquement

L'examen retrouve de nombreuses taches purpuriques et des ecchymoses des membres inférieurs.

- A l'ouverture de la cavité thoracique, la thyroïde et l'oesophage ont un aspect normal, la plèvre droite est le siège d'adhérences multiples, à gauche, elle est libre.

Il n'y a pas d'anomalie cardiaque ni de l'aorte. Les coronaires sont perméables. On note la présence de ganglions latéraux-trachéaux.

- A l'ouverture de la cavité abdominale, existe une lame d'ascite de liquide citrin. D'autre part, on retrouve la présence de ganglions le long du bord mésentérique de l'intestin. Il existe un ulcère peptique sur la branche d'anastomose au niveau de l'anse jéjunale. Le duodénum est exclu. Le pancréas a un aspect normal extérieurement et à la coupe. On retrouve de nombreux ganglions dans l'aire du pancréas.

- La rate, qui pèse 540 g., est de consistance fibreuse. Il existe une sclérose périsplénique à la surface, à la coupe, il s'agit d'une rate de leucose, la boue splénique est peu abondante. Les voies biliaires sont perméables, la vésicule biliaire est normale et l'on note la présence de sable.

...

- Le foie, qui pèse 2.700 gr. a une surface lisse, régulière. Il est augmenté de volume dans tous ses diamètres. A la coupe, il s'agit d'un foie de leucose, rappelant l'aspect du foie muscade.

- Les surrénales sont hémorragiques. Le rein droit pèse 160 gr., le gauche 180 gr. Leur aspect extérieur est normal ainsi qu'à la coupe. Leur décapsulation est facile, la surface décapsulée est lisse. Les artères rénales sont perméables. Bassinets et uretères sont normaux. Au niveau des organes du petit bassin, on ne retrouve aucune anomalie ni vésicale ni testiculaire.

CONCLUSION : Chez ce malade âgé de 45 ans, décédé dans un tableau de leucose aiguë, les lésions macroscopiques sont les suivantes :

- rate leucosique,
- foie leucosique,
- adénopathies disséminées,
- ulcère peptique sur la bouche d'anastomose.

b) examen histologique

La moëlle osseuse : elle est le siège d'une infiltration massive, d'éléments leucoblastiques indifférenciés associés à une réaction érythroblastique qui, par endroits, est très importante. On note, par ailleurs, de larges plages de nécrose avec d'importants phénomènes hémorragiques. Les lignées granulocytaire et mégacaryocytaire sont totalement disparues.

La rate : au sein du parenchyme splénique, il existe au niveau des sinusoïdes et des cordons de la pulpe rouge, une infiltration leucoblastique. On retrouve surtout une très importante réaction érythroblastique, avec présence d'ilots érythroblastiques riches en érythroblastes basophiles, associés à tous les éléments de la lignée érythroblastique. La pulpe blanche est dissociée, elle est pauvre. A noter également, d'importants phénomènes hémorragiques.

...

Le foie : le parenchyme hépatique est le siège d'une double infiltration portale et sinusoïdale. L'infiltration portale est la plus importante ; elle est constituée d'éléments leucoblastiques indifférenciés et d'îlots érythroblastiques. Au niveau des capillaires sinusoïdes, il existe de nombreux érythroblastes associés à des éléments leucoblastiques, au niveau des cellules de Küpffer, on note des phénomènes d'érythrophagocytose importante. Les travées hépatocytaires sont souvent amincies, atrophiques par l'infiltration leucoblastique et érythroblastique. On note par ailleurs une surcharge ferrique modérée et des phénomènes de souffrance cellulaire sans systématisation précise à type de stéatose micro et macro-vésiculaire.

Le pancréas : sensiblement normal.

Les surrénales : la corticale est sensiblement normale. Au sein de la médullaire, il existe d'importants foyers d'érythroblastose. L'infiltration leucosique apparaît discrète.

Les reins : présence au sein du parenchyme rénal surtout dans la médullaire, d'infiltrats leucosiques associés à des éléments érythroblastiques. Il existe d'importants phénomènes congestifs avec hémorragies intra-tubulaires en particulier au niveau des tubes collecteurs.

Les poumons : ils apparaissent sensiblement normaux macorscopiquement et histologiquement. Phénomènes congestifs modérés sans infiltration leucosique.

Les ganglions lympathiques prélevés (lombo-aortiques, médiastinaux) : ils sont le siège de foyers d'érythroblastose. L'infiltration leucosique y apparaît modérée.

Le coeur :le péricarde est normal, ainsi que l'endocarde. Au niveau du myocarde, oedème interstitiel modéré avec rares infiltrats leucosiques.

...

CONCLUSION : Processus leucosique avec infiltration médullaire hépatosplénique, rénale, surrénale, cardiaque, ganglionnaire associée à une infiltration érythroblastique dont les éléments sont bien différenciés sans caractère morphologique anormal.

Importants phénomènes congestifs au niveau de tous les viscères prélevés avec raptus hémorragiques.

+

+ +

Au total, il s'agit d'une observation de leucose myéloblastique d'évolution aiguë, marquée par une dégradation très rapide de l'état général et un envahissement massif leucoblastique.

Mais le phénomène frappant de cette histoire hématologique est la présence simultanée d'une érythroblastose, morphologiquement normale, considérable puisque les érythroblastes atteignent le chiffre de 28.000/mm3 dans le sang, que la lignée érythroblastique représente plus de 48 % dans la moëlle, et que de nombreux organes (rate, foie, ganglions lymphatique mais aussi rein, surrénales, coeur) sont le siège d'une métaplasie intense érythroblastique et leucoblastique.

II - ANEMIE ET ERYTHROBLASTOSE AU COURS DES LEUCOSES

L'anémie est presque constante au cours des leucoses. Plusieurs facteurs intimement liés semblent en être la cause. Cette anémie peut être accompagnée d'une érythroblastose dite "réactionnelle" médullaire et parfois sanguine.

En effet, si, selon la conception classique, l'anémie serait le résultat d'une aplasie due à une infiltration de la moelle par les cellules leucosiques, certains faits permettent de penser que cette théorie est insuffisante.

J. BERNARD, TUBIANA et MATHE (13) soulignent les discordances qui existent entre le sang et les organes hématopoïétiques au cours des leucoses, que ce soit dans la lignée rouge ou dans la lignée blanche :

- l'anémie est ainsi beaucoup plus fréquente que l'hypo-érythroblastose.
- elle est en général beaucoup plus profonde que ne permettrait de le prévoir la diminution des érythroblastes médullaires. La maturation est le plus souvent normale ou sub-normale.
- on peut, exagération de la discordance habituelle, voir coïncider une anémie grave et une hyperérythroblastose médullaire.

MALLARME et MOULONGUET (98) soulignent qu'il n'est pas rare de voir le passage dans le sang, d'éléments rouges nucléés. Cette érythroblastose est discrète dans la plupart des cas, 1 à 5 érythroblastes pour 100 globules blancs pour FOLLANA (59), 1 à 35 pour 100 globules blancs pour MOESCHLIN et ROHR (114).

Cette prolifération qui constraste avec l'anémie, les désordres érythrocytaires fréquents à type d'anisocytose, de poïkilocytose et de polychromatophilie, ainsi qu'un chiffre qui est souvent normal ou légèrement augmenté de réticulocytes, obligent

à réviser la conception classique de l'étouffement du tissu érythropoïétique.

Nous allons maintenant envisager les différents mécanismes qui ont été invoqués pour tenter d'expliquer ces anémies associées à une érythroblastose.

LES HEMORRAGIES

Elles sont fréquentes dans les leucoses aiguës, dues à des troubles de la coagulation ou à des anomalies quantitatives ou qualitatives des plaquettes.

Il s'agit le plus souvent d'hémorragies des muqueuses ou du tractus digestif, hémorragies en règle peu abondantes mais continues.

Néanmoins, DAMESHEK et GUNZ (43) soulignent que : "bien que quelquefois alarmantes et facteur important d'anémie, ces hémorragies n'en représentent que rarement la seule cause".

Cependant, une hémorragie importante et brutale peut s'accompagner d'une érythroblastose essentiellement médullaire dans un essai de réparation en partie inefficace.

L ' HEMOLYSE

Elle a été particulièrement étudiée au cours des leucoses, et semble responsable en grande partie de cas anémies érythroblastiques.

Le premier cas d'hémolyse accompagnant une leucose fut décrit en 1906 par HIRCHFELD (77). Une note de l'éditeur PAPPENHEIM souligne que ce cas est une exception plutôt que la règle dans les leucémies.

Cette position reste, semble-t-il, inchangée jusqu'en 1935 date à laquelle KLIMA (85) présente une observation de leucémie lymphoïde chronique dans laquelle la destruction des globules rouges est

exagéré.

Depuis, de nombreux auteurs ont observé des accidents hémolytiques des leucoses conduisant à une anémie avec érythroblastose.

Soit au cours des leucoses.

L'anémie sera alors rattachée à la maladie.

Soit de façon précoce et isolée

Les autres signes de la maladie n'apparaissant que des mois, voire des années plus tard. Il s'agit des anémies érythroblastiques pré-leucémiques.

1°) Au cours des leucoses

Certaines anémies hémolytiques sont aisément reconnues par :

- un ictère franc
- une splénomégalie importante
- une réticulose marquée pouvant atteindre 50 % (PARAF et DAUSSET : 24).
- une sphérocytose fréquemment notée (43 - 100 - 124)
- une fragilité osmotique augmentée
- une élévation de la bilirubinémie.
- un excès d'urobilinogène fécal.

Le test de Coombs direct est dans ces cas le plus souvent positif lié au développement d'auto-anticorps (124).

Il s'agit du type "évident" d'anémie hémolytique de DAMESHEK et GUNZ (43) dans lequel l'érythroblastose est marquée (MALLARME et BOUREL : 100) dans le sang et dans la moelle, et la prolifération leucémique presque toujours de type lymphoblastique. Pour TROUP et Coll. (149) l'anémie auto-immune serait fréquente dans ce type de

leucose (10 cas sur 77 observations rapportées). Pour MARCHAL et DUHAMEL (102), l'hémolyse surviendrait la plupart du temps dans les leucémies atypiques souvent douées d'une tendance aiguë.

Très peu de cas ont été décrits au cours de leucémies myéloïdes chroniques. Cependant, on peut citer ceux de VIDEBAEK (154), OSGOOD et SEAMAN (128), MALDONADO et Coll. (97).

En opposition à ce type d'anémie, DAMESHEK cite un type "occulte" dans lequel tous les signes sont négatifs.

Néanmoins, dans ces anémies hémolytiques latentes, des anomalies de survie des hématies ont été décelées par l'emploi des radio-isotopes ; ces méthodes permettant d'étudier la durée de vie des hématies marquées par la glycine-2-C^{14} (BOIRON et Coll. :22, BERLIN, LAWRENCE et LEE : 11-22) puis par le Cr^{51} (NAJEAN et Coll. 117, NATHAN et BERLIN : 118) d'utilisation plus facile avec des résultats superposables.

Tous les résultats publiés par ces auteurs permettent la conclusion suivante :

"La durée de vie des hématies est dans la plupart des cas plus courte que la normale", anomalie atteignant aussi bien les hématies du malade lui-même que celles du donneur compatible.

La survie est réduite de façon importante dans deux cas de leucémie aiguë sur les 7 étudiés par BOIRON et Coll. (22), plus modérément dans 4 autres cas.

Pour BERLIN N.I., LAWRENCE et LEE (12), les durées de vie moyennes sont de 71 à 80 jours dans 12 sur 15 leucémies myéloïdes chroniques et 6 sur 9 leucémies lymphoïdes chroniques étudiées.

2°) Des constatations semblables sont faites dans les cas d'anémies érythroblastiques préleucosiques.

...

Il existe quelques cas où l'anémie hémolytique est nette, tels : le cas de CHAUFFARD et Melle BERNARD (31), dans lequel les hématies nucléées atteignent le chiffre de 170 pour 100 G.B., précédant une leucémie myéloïde aiguë ; celui de MARCHAL et DUHAMEL (102), précédant de 6 mois une leucémie lymphoïe, observation dans laquelle on dénombrait 3.000 à 25.000 érythroblastes par mm3 de sang. J. BERNARD et BOIRON (14) y ajoutent 2 observations personnelles, avec peu d'érythroblastes dans le sang, mais une lignée rouge médullaire représentant 59 % et 70 % et des signes nets d'hémolyse.

BLOCK, JACOBSON et BETHARD (19) publient 6 cas d'érythroblastoses prélaucémiques, l'érythroblastémie variant de 5 à 80 pour 100 globules blancs; une discordance entre l'érythroblastose sanguine et médullaire étant notée. Cependant, de ces cas, un seul avec processus hémolytique sûr.

Il existerait donc également une forme "occulte" d'hémolyse préleucoblastique.

Quel est le mécanisme de l'hémolyse latente ?

On ne retrouve pas d'anti-corps mais cela n'exclut pas un mécanisme immunologique.

Le rôle de la rate a été souligné par BERNARD et BOIRON (14), BLOCK et JACOBSON (21) qui ont constaté une rate hémolytique hyperactive à la suite d'une splénectomie. DUHAMEL et MARCHAL (52) pensent que la rate, augmentée de volume et présentant des phénomènes macrophagiques aurait un rôle destructeur des hématies sensibilisées par auto-immunisation.

Néanmoins, dans les cas où la splénectomie fut décidée, soit sur l'impression fausse qu'il existait une aném hémolytique non leucémique, soit en espérant arrêter une hémolyse excessive et prolonger ainsi la vie du malade atteint de leucémie, les résultats furent négatifs (VERLOOP : 152). DAMESHEK (43) cite un cas d'anémie hémolytique

...

qu'il nomme "atypique" car présentant une érythroblastose marquée (56 érythroblastes pour 100 cellules blanches dans la moelle) avec un test de Coombs négatif. La splénectomie montra une rate de métaplasie myéloïde. Elle fut suivie par une recrudescence de l'hyperplasie des 2 lignées après une petite amélioration passagère de l'anémie.

UNE ERYTHROPOIESE INEFFICACE

La présence de ce troisième facteur d'anémie a été pressentie par de nombreux auteurs.

DAMESHEK et GUNZ (43) notent qu'une moelle normale est capable de compenser de plus fortes spoliations sanguines. En effet, chez la plupart des malades, les globules rouges sont réduits seulement légèrement ou du 1/3.

Une hémolyse ne rendrait pas compte à elle seule des érythroblastoses existant dans les formes occultes, car la destruction sanguine n'est pas majeure dans ces cas.

Il y a donc, écrit DAMESHEK "un paradoxe entre l'énorme hyperplasie érythroïde et une apparente légèreté dans le besoin". Cette hyperplasie est essentiellement vaine puisque simultanément les hématies continuent à décroître.

On a donc conclu à un défaut de l'érythropoïèse qui rendrait celle-ci inefficace avec une maturation arrêtée à sa base, la moelle laissant ainsi passer des éléments immatures.

J. BERNARD et BOIRON (14), NAJEAN, DRESCH et DANIEL (117) ont précisé l'importance et le rôle respectifs des anomalies de survie des hématies et des troubles de l'érythropoïèse dans la genèse des anémies des leucoses aiguës.

...

L'étude du renouvellement du Fer^{59} plasmatique et de la courbe d'incorporation du fer dans les hématies indique que, le plus souvent, la formation des G.R. bien loin d'être diminuée est augmentée au cours de leucoses aiguës anémiques. L'incorporation du Fer peut être néanmoins diminuée dans les cellules rouges matures. La courbe peut présenter une ascension initiale plus rapide que normalement, due à une augmentation de la vitesse d'utilisation puis un plateau précoce. A partir du 4e jour, l'incorporation n'augmente plus. Le coefficient d'utilisation reste bas.

Il existe une décroissance rapide de l'activité plasmatique malgré une hypersidérémie fréquente.

NAJEAN et Coll. (117), dans leur étude de 30 cas de leucoses myéloblastiques, notent la constance des anomalies qualitatives de la moelle (trouble de maturation et hémolyse précoce). Il existerait un "balancement" entre ces 2 anomalies : "si le trouble de maturation est majeur, l'hémolyse "précoce" est peu évidente, si au contraire, l'hémolyse "précoce" est considérable, le trouble de maturation est détecté sur des nuances.

CONCLUSION : On peut donc dire que l'anémie érythroblastique de la leucose est sans doute due à plusieurs facteurs isolés ou combinés :

- hémorragies
- hémolyse excessive périphérique ou intramédullaire
- troubles de l'érythropoïèse avec absence de maturation de la lignée et troubles de l'utilisation du Fer.

Nous étudierons maintenant plus particulièrement ces anomalies de la lignée rouge dans leur participation au processus malin.

III - LES SIGNES DE MALIGNITE DE LA LIGNE ROUGE AU COURS DES LEUCOSES

...

Ceux-ci sont nets dans les observations d'érythro-leucoses que nous avons rapportées où l'inefficacité de l'érythropoïèse et la formation d'érythroblastes dysmorphiques dominent le tableau.

1°) Malignité certaine

Nous rappellerons brièvement les signes d'atteinte maligne de la lignée rouge.

Dans le sang :

- anémie sévère ;
- taux des réticulocytes normal ou modérément augmenté ;
- altérations morphologiques des globules rouges. On note une anisocytose, une poïkilocytose, une polychromatophilie de degré variable ;
- une érythroblastose parfois importante, supérieure à 1.000 éléments par mm3.

Si un hiatus érythrémique et l'existence de formes atypiques sont des signes certains de l'atteinte maligne de cette lignée, ils n'existent que rarement dans le sang au cours de l'érythro-leucose. La plupart des éléments sont proches de la maturité et porphologiquement normaux mais un aspect mégaloblastique est fréquent.

L'élévation du Fer sérique indique un trouble de l'utilisation du Fer.

Dans la moelle :

- les frottis sont riches, la lignée rouge est prépondérante ;
- là aussi, le classique hiatus érythrémique est souvent absent, surtout au début de la maladie (116).
- mais, argument en faveur de la malignité. Le pourcentage des formes jeunes basophiles est cependant élevé de façon significative.

...

Un argument de certitude sera apporté par la présence de cellules franchement atypiques : les paraérythroblastes que nous avons décrits dans le sang et la moelle de la maladie de DI GUGLIELMO.

L'étude morphologique classique de l'hématopoïèse distinguait ainsi :

- des érythro-leucoses dans lesquelles la prolifération de la lignée rouge était manifeste,
- des leucoses avec une érythroblastose morphologiquement normale dite "réactionnelle" ou "irritative" telle que nous l'avons vue dans le chapitre précédent.

Mais l'hyperplasie maligne ne présente pas toujours un aspect de dysplasie et d'anaplasie. Il existe parfois des signes d'hémolyse pas assez nets cependant pour expliquer à eux seuls l'aspect de la moelle et du sang.

Ainsi une observation de J. BERNARD et BOIRON (14) dans laquelle l'érythroblastose médullaire représentait 69 % des éléments nucléés avec 39 % de macroblastes. Dans le sang il y avait 8 érythroblastes pour 100 globules blancs. Mais il n'y a jamais eu de signes nets d'hémolyse et les érythroblastes n'ont jamais présenté d'atypies nucléaires. Le pourcentage des mitoses était de 4.

On notera que, parmi les érythroblastoses préleucosiques de BLOCK et JACOBSON (19), l'aspect médullaire et sanguin n'a jamais été celui d'une érythroleucose même dans les cas où l'hémolyse était douteuse.

Comment situer ces observations ?

On a vu que l'on pouvait noter fréquemment dans ces leucoses un trouble de l'érythropoïèse. Ne peut-on, même en l'absence d'anomalies morphologiques, rapprocher ces signes d'érythropoïèse inefficace des observations d'Erythro-Leucose dont nous avons parlées ?

Certains auteurs comme BOUSSER et Coll. (26) marquent un pas dans cette direction par la description des :

...

2°) "Erythro-Leucoses à minima"

En effet, ces auteurs envisagent la participation maligne de la lignée rouge alors que les érythroblastes sont morphologiquement normaux.

En dehors de l'infiltration érythroblastique des organes hématopoïétiques et, même, non hématopoïétiques, les seuls critères utilisés sont les altérations cytochimiques de ces éléments, lorsqu'elles sont associées :

- Elévation de l'index sidéroblastiques médullaire

La coloration de PERLS montre des inclusions ferriques volumineuses parfois disposées en couronne autour du noyau : "sidéroblastes en anneau".

- La positivité du P.A.S. érythroblastique

Etudiée plus particulièrement par QUAGLINO et HAYHOE (75 - 126) cette réaction révèle la présence de matériel polysaccharidique dans le cytoplasme sous forme diffuse ou en grains. Elle est retrouvée aussi bien dans les érythroblastes d'aspect normal que dans les érythroblastes atypiques et les globules rouges.

L'index de positivité est habituellement élevé dans ces affections.

Ainsi de nombreuses formes de leucoses accompagnées d'une érythroblastose normoblastique ou avec des dystrophies mineures et partielles, qui auraient été dénommées auparavant "réactionnelles" seraient des Erythro-Leucoses. Mais il reste à discuter de la spécificité de ces examens.

- Des réactions modérément positives peuvent être trouvées dans les anémies hémolytiques acquises, les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques et la maladie de HODGKIN ;

...

- Des réactions fortement positives peuvent être vues dans la thalassémie majeure (75).

Néanmoins, HAYHOE et QUAGLINO considèrent qu'une positivité importante dans de nombreux érythroblastes fournit un critère de diagnoxtic valable dans les cas où l'on suspecte un syndrome de DI GUGLIELMO.

Mais plus difficile à différencier des érythroleucoses dans leurs formes chroniques sera le groupe des anémies réfractaires sidéroblastiques dans lequel les deux réactions sont également positives.

Bien que plusieurs auteurs aient essayé de les différencier de façon semi-quantitative dans les deux groupes d'affections, les critères cytochimiques de disgnostic semblent peu nets.

L'index sidéroblastique serait plus élevé dans l'anémie primaire sidéroblastique (75 - 153). Inversement la positivité de la réaction P.A.S. serait plus importante dans les érythro-myéloses.Cette différenciation est valable en groupe mais pas toujours pour des cas isolés car :

- une faible positivité n'exclut pas de façon certaine la malignité (138). Quelques cas d'érythroleucoses de VERLOOP sont ainsi P.A.S. négatif (153).

Enfin, il existe des cas impossibles à différencier. Certaines anémies sidéroblastiques évoluent du reste en érythro-leucose ou en leucose.

L'appartenance de ces anémies au cadre des myéloses érythrémiques ou leucémiques est d'ailleurs discutée (44 - 116). Cependant, malgré les nombreux points communs entre ces anémies sidéroblastiques et les formes chroniques d'érythromyéloses d'une part, malgré le risque de transformation maligne d'autre part, certains auteurs (5 - 50 - 38 - 153) préfèrent conserver l'autonomie de ces affections, du moins dans les formes simples d'anémies sidéroblastiques acquises, les pronostics de

...

ces maladies étant essentiellement différents.

Existe-il des raisons hématologiques de séparer les érythroleucoses des leucoses classiques ?

3°) Arguments en faveur de l'atteinte maligne de la lignée rouge au cours des leucoses classiques.

a) certains aspects trompeurs de cette lignée peuvent rendre la différenciation entre une érythroblastose maligne et une érythroblastose "réactionnelle" difficile.

DAMESHEK (43) souligne que les cas les plus aigus d'érythrémie ou d'érythroleucose peuvent être très difficiles à différencier des anémies hémolytiques aiguës, les deux conditions pouvant entraîner une extrême prolifération des érythroblastes et être rapidement fatales.

Toute prolifération intense et rapide de la lignée rouge peut s'accompagner d'anomalies morphologiques des globules rouges et l'aspect sanguin peut être celui d'une aniso- et d'une poïkilocytose. De même une polychromatophilie est fréquente.

Une observation des pédiatres américains, : SCHWARTZ, ZELSON et PEARSON (141) illustre bien la complexité des relations qui existent entre ces deux sortes d'érythroblastoses et la difficulté de la classification.

Il s'agit d'un enfant de 6 ans dont le début de la maladie marquée par la pâleur remontait à environ 10 mois avant le 1er examen en septembre 1969, qui retrouvait, seul signe clinique anormal, cette pâleur. En effet, une anémie avec 8,5 gr. p. 100 d'Hb est retrouvée à cette date. Le chiffre des réticulocytes était alors de 5 % et on dénombrait dans le sang 20 cellules rouges nucléées pour 100 cellules blanches, celles-ci étant au nombre de 6.300 par mm3.

...

On notait une anisocytose modérée. La concentration du fer sérique était de 195 mg pour 100 ml. Les tests de Coombs étaient négatifs, la fragilité osmotique des cellules rouges normale. L'électrophorèse de l'hémoglobine et l'étude des enzymes érythrocytaires ne révélaient rien d'anormal.

Un mois plus tard, il y avait 102 hématies nucléées pour 100 cellules blanches et on commençait à trouver dans le sang des précurseurs des granulocytes. Dans la moelle, il y avait alors 55 % de cellules rouges nucléées et 13 % de myéloblastes. On notait une mégaloblastose marquée des cellules de la lignée rouge.

En Novembre l'hémoglobine était tombée à 4,7 gr pour 100 ml. Dans le sang, on trouvait des proérythroblastes et des érythroblastes multi-nucléés. Une série de transfusions fut alors faite. Le chiffre des érythroblastes sanguins descendit alors à 1 pour 100 cellules blanches, chiffre maximum dans les hémogrammes suivants tandis que l'hémoglobine atteignait le niveau de 11,1 g/100 ml. Six jours après les transfusions, la ponction médullaire révélait 9 % de cellules rouges nucléées et 45 % de myéloblastes.

L'étude hématologique de ce cas est caractéristique de ce qui est habituellement classé dans le syndrôme de DI GUGLIELMO. On note l'hyperplasie érythroblastique importante dans le sang et dans la moelle où la lignée rouge est toujours restée prédominante, l'existence de cellules rouges multi-nucléées et une mégaloblastose marquée dans la moelle. Cette prolifération était sans rapport avec la sévérité de l'anémie et il y avait seulement une réticulocytose modérée.

Néanmoins, cette hyperplasie a disparu avec les transfusions lorsque l'hémoglobine a atteint un certain niveau. On ne peut donc considérer leur prolifération comme primaire. Les auteurs comparent cette réponse à celle qui est observée après transfusion dans les cas de thalassémie majeure. De même, dans cette maladie, on trouve de nombreux éléments d'érythropoïèse extra-médullaire dans la rate, les ganglions lymphatiques, le foie, le thymus, les plaques de Peyer, le

...

pancréas, les poumons.

La ressemblance est telle que dans ses premières descriptions DI GUGLIELMO considérait la maladie de Cooley comme une hyperplasie maligne de la lignée rouge.

D'autres auteurs ont noté cette diminution de l'érythropoïèse anormale après transfusion, dans le syndrome de DI GUGLIELMO.

SCOTT et Coll. (142), en observent un cas. De même GABUZDA et Coll. (61) dans leur étude récente sur la régulation de l'érythropoïèse dans l'érythroleucémie, ont montré une diminution de la production anormale de cellules rouges, correspondant à une diminution de concentration de l'érythropoïétine plasmatique. La prolifération rouge est cependant considérée comme néoplasique.

Il semble plutôt que ces cas appartiennent aux leucoses dans lesquelles se mêlent intensément les facteurs d'hémolyse accrue et d'érythropoïèse néoplasique, facteurs qu'il est difficile de séparer.

- Notons enfin qu'une mégaloblastose peut être induite par la thérapeutique anti-leucémique. Nous n'envisagerons donc ultérieurement dans notre étude morphologique que les cas non traités.

- L'analogie entre les proliférations malignes et réactionnelles est complétée par celle de leurs activités enzymatiques érythrocytaires.

BOIVIN, GALAND et DREYFUS (23) , comparant ces activités au cours des anémies réfractaires -dont nous avons vu la parenté avec le syndrome de DI GUGLIELMO- avec celles des anémies hémolytiques congénitales, notent une élévation intéressant les mêmes enzymes, témoin d'une population érythrocytaire jeune. Cependant, la diminution d'autres enzymes serait spécifique des anémies réfractaires.

...

Malgré la difficulté de différenciation des aspects néoplasiques, nous pouvons néanmoins décrire quelques signes, qui, s'ils n'existent pas dans toutes les leucoses, nous permettent cependant de soupçonner la participation de la lignée rouge au processus prolifératif.

b) Les signes en faveur de l'atteinte de la lignée rouge par le processus néoplasique.

Nous étudierons plus particulièrement les proliférations malignes de la lignée granuleuse qui semblent avoir le plus d'interférences avec celles de la lignée rouge.

En effet, nous avons vu que, au cours des maladies érythrémiques, la lignée blanche granuleuse pouvait être atteinte. Aucune érythroblastose maligne n'est, semble-t-il, associée à une leucémie lymphoïde (138). Nous avons vu que dans ce cas, il s'agit en général d'une érythroblastose secondaire à une hémolyse qui est souvent évidente.

- La fréquence même de l'érythroblastose au cours des leucoses aiguës myéloblastiques milite en faveur de son implication dans le processus.

Cette fréquence est de 30 % dans la série de GUNZ et HOUGH (73), MOESCHLIN et ROHR (114) notent une érythroblastose sanguine souvent minime de 1 à 4 érythroblastes pour 100 globules blancs dans 60 % des cas de leucose myéloblastique.

SOUVIGNET-FRANCESCHINI (144), étudiant 305 leucoses aiguës vues récemment à MARSEILLE, trouve dans le sang une érythroblastose dans 37 cas, discrète le plus souvent (1 à 4 pour 100 G.B.), importante dans 3 cas (7 à 34,5 pour 100 G.B.), avec une note mégaloblastoïde dans 6 cas, avant tout traitement. Cette érythroblastose est proche de la maturité excepté dans 4 cas où la majorité des érythroblastes est basophile.

...

Sur les 291 moelles réétudiées dont 192 de leucémies granuleuses et 99 de leucémies non granuleuses, existe une activité érythroblastique particulière par son degré ou sa morphologie dans 33 cas, dont 4 parmi les leucoses non granuleuses. Dans 10 cas, existait une mégablastose nette ou une tendance mégaloblastique. L'hyperplasie érythroblastique médullaire, de 25 à 60 % a toujours été passagère, excepté dans un cas et a dû être recherchée systématiquement. Elle peut être extrêmement fugace. FOLLANA (59) cite une observation dans laquelle elle n'est retrouvée que sur un seul myélogramme.

Ceci nous permet de penser que l'existence d'îlots érythroblastiques dans la moëlle, perdus dans les nappes de leucoblastes, n'est pas toujours recherchée en raison de la difficulté de cette recherche par opposition au diagnostic facile de leucoblastose. Mais l'hyperplasie existe probablement plus souvent qu'elle n'est signalée dans les observations de leucoses aiguës (116 - 144). La biopsie ostéo-médullaire serait ici d'un grand intérêt.

De plus, cette étude est difficile à interpréter en raison du caractère souvent partiel des atypies même quand la lignée est hyperplasique. L'utilisation des méthodes cytochimiques permettrait de reconnaître la participation de la lignée.

- L'étude des érythroblastes par les méthodes cytochimiques dans les leucoses aiguës

HAYHOE et QUAGLINO (75) trouvent des réactions P.A.S. modérément positives dans ces leucoses.

SANCHEZ-FAYOS (138), par l'étude semi-quantitative de la P.A.S. positivité, établit des indices érythroblastiques pour les leucoses aiguës myéloblastiques et les érythro-leucoses, classées selon les altérations morphologiques. Alors que l'indice est de 0 à 35 dans le premier cas, dans le second, il est de 0 à 100. Dans de nombreux cas isolés, les indices peuvent être semblables.

...

BOUSSER (26) souligne qu'une hypersidéroblastose modérée, bien que sans couronne périnucléaire, est souvent constatée dans les dans les leucémies.

Nous voyons donc qu'il n'existe aucune barrière étanche, entre les leucémies dites "pures" et les érythroleucoses "à minima" de BOUSSER et Coll.. On ne peut cependant, souligne MULLER (115), par cette seule étude, conclure à la présence d'érythroblastes "leucémiques".

- L'expérimentation montre les mêmes liens entre l'atteinte leucoblastique et les anomalies qualitatives de la lignée rouge (26 - 93).

Jusqu'en 1955, la leucose et l'érythroblastose aviaires étaient confondues sous le nom de leucose érythroblastique ou érythroleucose. La maladie était produite par le virus de la leucoblastose aviaire et les modifications de la lignée rouge étaient dominantes (OBERLING et GUERIN, 120).

En 1956, BEARD (8) individualise 2 virus tout à fait distincts mais avec des caractéristiques structurelles semblables (9).

La confusion des 2 maladies aurait été due au mélange des deux virus ou à la transformation de l'un des deux. Bien que les réponses de l'hôte à ces virus soient différentes, les propriétés immunologiques montrent qu'ils sont étroitement liés. La réaction entre le virus de la myéloblastose et le sérum immun anti-érythroblastose existe quoique moins forte qu'avec le sérum homologue. Le virus de l'érythroblastose aviaire prolifère au niveau de la membrane cellulaire, de la même façon que le virus de la leucémie de la souris (HARVEN et FRIEND, 74). Les deux virus de la race aviaire produiraient donc deux états distincts, mais que penser de l'expérience de MAS Y MAGRO (106) qui a obtenu, par hasard, une myélose érythrémique chez un cobaye porteur de leucémie myéloïde expérimentale, par le traumatisme osseux provoqué au niveau de son anneau de numération ?

...

Les modifications antigéniques seraient un signe indirect de participation de la série rouge. En effet, celles-ci sont fréquentes dans les leucoses aiguës.

Modifications acquises dans le système A.B.O. correspondant dans l'étude de SALMON (136) à la transformation aiguë d'une leucémie myéloïde.

Il peut s'agir (136 - 151) de l'affaiblissement de l'antigène A ou A_1 atteignant l'ensemble ou une partie des G.R., donnant parfois l'aspect de 2 populations, l'une normale, l'autre faible ou même se comportant comme des O (Un cas décrit par SALMON). Notre observation en est un autre exemple.

L'affaiblissement peut atteindre également l'antigène B, quelquefois les antigènes H ou i (DREYFUS, 48).

Il est probable qu'il puisse exister un nombre bien plus important de populations érythrocytaires distinctes, combinant des modifications antigéniques de façon variée. (Une observation de DREYFUS, 48).

On peut rapprocher de façon suggestive ces anomalies de celles que l'on observe dans les anémies réfractaires (137 - 47), dont on connaît, d'une par la possibilité de transformation en leucose aiguë et d'autre part les liens de parenté avec l'hyperplasie maligne de la lignée rouge.

Liées à ces anomalies antigéniques :

- Les modifications enzymatiques des cellules rouges.

Elles seraient responsables d'un défaut de synthèse de l'hème (44). Etudiées dans les anémies réfractaires par DREYFUS (46 - 47 - 48), ce serait le plus souvent un déficit en pyruvate-kinase.

...

Les diminutions de la 2-3 glycérophosphomutase et de la phosphofructokinase existent, mais moins fréquemment que la précédente.

BOIVIN et Coll. (23) interprètent les anomalies d'activité enzymologique en fonction de l'hétérogénéité de la population érythrocytaire : la diminution globale d'une activité enzymatique pourrait être la conséquence de la juxtaposition d'une population normale et d'une population "mutée", pauvre en cet enzyme.

Les élévations des autres activités enzymatiques sont le témoin d'une population érythrocytaire jeune.

Ces anomalies sont retrouvées aussi bien dans les anémies réfractaires préleucémiques que dans les anémies réfractaires sidéroblastiques simples.

Souvent associées au déficit de la phosphatase alcaline leucocytaire, elles font envisager (5) un trouble de la cellule souche hématopoïétique.

- Les anomalies chromosomiques

Fréquemment rencontrées dans les leucoses, elles posent le problème de leur responsabilité dans les troubles de synthèse enzymatiques ou de maturation de la lignée rouge.

Dans les leucoses aiguës myéloblastiques, les modifications chromosomiques sont diverses. Dans de nombreux cas, les chromosomes sont apparemment normaux. (Treize cas sur dix huit dans la série de STAHL, 146). S'il peut exister des modifications des autres groupes, les anomalies les plus fréquemment notées sont celles portant sur le groupe C le plus souvent trisomie, et sur le groupe G monosomie ou délétion partielle (82 - 146 - 135).

Mais ces anomalies sont retrouvées non seulement dans les cellules granuleuses mais aussi dans les érythroblastes et proéry-

...

throblastes obtenus par culture ainsi qu'à l'étude directe des cellules de la moelle (87). CLEIN et FLEMANS (34) combinant l'étude chromosomique de cellules de la moelle d'un malade présentant une leucémie myéloïde chronique en transformation blastique à la coloration de Perls mettent en évidence des granules de fer parmi ces chromosomes, argument en faveur de leur origine érythroblastique.

On peut ici encore comparer ces modifications à celles qui ont été rencontrées dans des érythroleucoses par CASTOLDI et Coll. (30). Sur six cas, cinq présentaient des modifications du groupe G, monosomie G ou chromosome "Ph^1-like" et dans un cas une trisomie C, le plus grand nombre de mitoses étudiées étant des mitoses érythroïdes. Ces découvertes sont en accord avec celles de KIOSSOGLOU (83) qui trouve sur 16 cas examinés une monosomie G dans 3 cas de syndrome de DI GUGLIELMO et un chromosome Ph^1-like dans un autre cas, et avec celle de KROLL (88) qui rencontre également dans un cas d'érythromyélose aiguë une monosomie G dans 11 mitoses sur 23 étudiées.

KROMPOTIC (89) met en évidence la transformation clonale d'une maladie de DI GUGLIELMO en leucémie aiguë. Les caryotypes répétés montrent une évolution d'une trisomie persistante du groupe A lorsque la prolifération rouge était pure, à une trisomie des groupes A et C. Les auteurs pensent donc que les mutations conduisant à des anomalies chromosomiques jouent un rôle dans la progression du syndrome. La trisomie étant présente dès le début, dans les trois lignées cellulaires, une évolution clonale à partir d'une cellule ancestrale commune semble évidente.

Bien que ces études chromosomiques soient encore rares et les séries publiées peu importantes, elles suggèrent déjà deux ordres de faits :

a) <u>les trois lignées cellulaires sont intimement liées dans les désordres leucémiques</u>. La lignée rouge ne serait pas entièrement inerte dans la leucose aiguë classique. L'étude de son atteinte chromosomique porte à croire qu'elle serait touchée dans les formes les

...

plus pures de la maladie.

b) les anomalies des groupes G et C dans les leucoses aiguës et les érythroleucoses montrent le lien qui existe avec les autres syndromes myéloprolifératifs.

Nous étudierons ultérieurement ces liens qui sont assez étroits pour que DAMESHEK en 1951 ait proposé de les placer sous le même nom de "syndromes myéloprolifératifs".

- l'atteinte par le processus prolifératif de la lignée plaquettaire.

C'est un argument supplémentaire en faveur de l'atteinte de la cellule-souche hématopoïétique indifférenciée, atteinte qui s'extériorise au niveau des trois grandes lignées cellulaires.

On introduit ainsi la notion de Panmyélose.

Si la théorie classique était celle de "l'étouffement" de la lignée mégacaryocytaire en même temps que la lignée érythroblastique, il semble que la disparition des mégacaryocytes soit moins fréquente qu'on ne l'a décrite, et une hyperplasie est encore plus souvent trouvée dans les érythroleucoses.

Dans l'étude mégacaryocytaire de 253 cas de leucoses aiguës SOUVIGNET (144) note une richesse importante ou massive dans 29 cas avec diagnostic de panmyélose probable. Dans 12,5 % de ces cas, les mégacaryocytes étaient en nombre normal.

Sur 23 cas d'érythroleucose, MURATORE et FOLLANA (116) observent une hyperplasie de cette lignée dans 13 cas, constatée sur les frottis de ponction sternale ou, dans deux cas, par l'examen de biopsie ostéo-médullaire.

Contrastant avec cette hyperplasie le chiffre des plaquettes

...

était dans les limites de la normale ou nettement diminué, évoquant un arrêt de maturation ou une "mégacaryocytopoïèse" inefficace.

D'autres auteurs ont décrit des proliférations mégacaryocytaires associées à des leucoses aiguës ou encore à une érythrémie aiguë - prolifération bisystémique :

KORNER (86) en 1926 décrit un cas à l'autopsie. DI GUGLIELMO (70) rapporte deux exemples d'"érythro-mégacaryocytémie" systématisée avec anomalies morphologiques des deux lignées et passage dans le sang de mégacaryocytes,

- prolifération des trois lignées : l'observation de MaC DONALD et HAMRICK (95) en est un exemple.

De même ZITTOUN, BERNADOU et SAMAMA (157) notent, en plus, des anomalies qualitatives des plaquettes, et des mégacaryocytes anormaux morphologiquement, signant l'atteinte maligne de la lignée mégacaryocytaire au cours d'une leucose aiguë myéloblastique.

DREYFUS (46 - 47) souligne l'atteinte fréquente des lignées plaquettaire et granulocytaire dans les anémies réfractaires. Les anomalies fonctionnelles plaquettaires paraissent constantes, en particulier trouble de l'adhésivité et de l'agrégabilité. Les mêmes constatations sont faites au microscope électronique par BESSIS et Coll. (17) appuyant cette hypothèse de lésion de la cellule-souche hématopoïétique de la moelle.

\+

\+ \+

De cette étude de la lignée rouge dans les leucoses classiques nous pouvons conclure, comme MULLER (115), qu'une distinction sûre entre une érythropoïèse "en dégénérescence leucémique" et une érythropoïèse normale au cours d'une leucémie n'est pas possible. Si, lorsqu'elles existent, les anomalies morphologiques sont le signe de la participation maligne de la lignée, un critère purement morphologiquement ne peut exclure cette participation. De nombreux signes semblent indiquer une lésion de la cellule-souche indifférenciée aboutissant pour la lignée rouge, en totalité ou en partie, à un type d'érythropoïèse inefficace.

...

4°) DISCUSSION à propos de l'Erythroblastose de notre observation.

- S'agit-il d'une hyperplasie réactionnelle de la lignée rouge au cours d'une leucémie aiguë myéloblastique ?

En faveur de cette hypothèse, nous noterons le caractère de cette érythroblastose. En effet, il s'agit d'une érythroblastose de morphologie tout à fait normale. On ne retrouve pas d'atypie cellulaire notable de la lignée rouge que ce soit dans le sang ou les organes hématopoïétiques. Les mitoses, quoique nombreuses, ne présentent aucun caractère particulier.

Il n'y a pas d'arrêt de maturation de la lignée. Toutes les formes sont représentées, bien qu'un grand nombre de formes basophiles soit noté dans la moelle et la rate.

Les réactions cyto-chimiques pratiquées sont négatives. Il n'y a pas de sidéroblastose. La réaction PAS est négative dans les érythroblastes.

- L'hémolyse est-elle cause de cette réaction ?

Nous n'avons malheureusement pu faire le bilan d'hémolyse qui était prévu pour le jour du décès du malade. Nous ne pouvons donc écarter totalement cette hypothèse.

Mais cependant, on ne notait pas de signes cliniques d'hémolyse : le malade ne présentait pas de subictère et la rate n'était pas palpable.

Les découvertes d'autopsie ne sont pas non plus en faveur d'une hémolyse importante. La rate, bien que nettement hypertrophiée et siège d'une métaplasie myéloïde intense, ne présentait pas de phénomènes d'érythrophagocytose exagérée ni de dépots ferriques orientant vers une destruction accrue des hématies.

...

Il y a donc une disproportion entre le peu de signes apparents d'hémolyse, l'anémie modérée et l'énorme érythroblastose retrouvée dans le sang, la moelle, la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, les surrénales et les reins.

- Quel est le rôle des hémorragies ?

Des rectorragies importantes ont été notées au mois d'août, mais pendant les deux mois séparant ses deux hospitalisations, il ne semble pas qu'il ait saigné, en dehors de gingivorragies notées au début du mois de Novembre.

Bien que le taux de fer sérique du 4 septembre (40 microgrammes pour 100 ml) soit plus en faveur d'une anémie par hémorragie que par hémolyse, ici encore, il y aurait disproportion entre ces phénomènes et l'importance de l'érythroblastose.

- Il y aurait donc un facteur surajouté pour expliquer cette érythroblastose.

Si nous ne pouvons tirer de l'étude morphologique ou cytochimique aucun argument en faveur de la malignité de la lignée, il nous semble qu'une érythroblastose médullaire et sanguine aussi intense avec une telle métaplasie myéloïde ne peut être une "réaction" ou une "irritation" de la moelle au processus leucosique, termes qui cachent en réalité notre ignorance de leurs causes. L'existence d'une évolution clonale de la lignée rouge avec deux populations d'hématies, l'une de groupe A1, l'autre se comportant comme un groupe O, est un signe en faveur de la participation de cette lignée au processus malin.

La lignée mégacaryocytaire était nettement diminuée au mois de Novembre mais le chiffre de plaquettes de 540.000 puis de 390.000 au mois d'Août ne peuvent-ils être un signe de réaction fugitive de cette lignée ?

...

EN CONCLUSION

Nous n'avons évidemment que peu d'arguments pour étayer cette discussion, mais il nous semble que, par son importance, cette érythroblastose appuie les constatations faites par les divers auteurs, selon lesquelles la lignée rouge, comme la lignée mégacaryocytaire ne serait pas entièrement passive aú cours des proliférations malignes granuleuses.

5°) Diagnostic différentiel

Il sera celui, chez un adulte, d'une leucoblastose avec érythroblastose associée.

a) les affections hémolytiques aiguës

Les anémies hémolytiques chez l'adulte sont le plus souvent d'origine infectieuse, toxique ou parasitaire.

Des réactions "leucémoïdes" peuvent exister au cours d'une hémolyse caractérisée, avec passage dans le sang de nombreux éléments immatures de la série granuleuse.

NEUMARK (119) constate à l'autopsie une rate hémolytique dans un cas dont l'examen hématologique suggérait fortement une leucémie myéloïde.

MARCHAL et DUHAMEL (102) soulignent que, seul, le caractère passager ou curable de ces réactions, les différencie d'une leucose myéloïde.

Le contexte clinique, cytologique et biologique précisera en général le diagnostic.

Mais nous avons vu qu'un syndrome hémolytique peut survenir,

...

au cours d'une leucose, ou la précèder, posant les problèmes que nous avons déjà envisagés en ce qui concerne l'érythroblastose.

b) Une métastase de cancer viscéral donne un exemple de prolifération simultanée des deux lignées. La nature métastatique de cette affection est le plus souvent reconnue par la découverte de la tumeur originelle et par la présence, parmi les cellules médullaires, de cellules anormales, en placards.

c) L'ostéo-myélosclérose avec métaplasie myéloïde

Décrite sous des noms divers selon l'orientation prédominante de la prolifération. Cette diversité indiquant une hyperplasie possible des 3 lignées ou panmyélose :

- maladie érythroblastique chronique de l'adulte décrite par P. EMILE-WEIL (54)

- myélose hyperthrombocytaire ou thrombocythémie hémorragique de REVOL (130 - 131).

- myélose aleucémique des auteurs lyonnais (CROIZAT, FAVRE). Encore appelée splénomégalie myéloïde par P. CHEVALLIER (33). Facile à différencier de l'érythro-leucose par la splénomégalie très importante, la leucocytose modérée, la présence d'un petit nombre de formes immatures dans le sang, l'existence d'une thrompocythémie importante, mais surtout par la découverte d'un sternum épais rendant la ponction difficile et de la pauvreté cellulaire habituelle de la moelle avec augmentation du réseau collagène ; diagnostic assuré par la biopsie osseuse. En même temps la métaplasie myéloïde de la rate est intense, à la fois érythroblastique, myélocytaire et mégacaryocytaire, ou bien une ou deux lignées sont prépondérantes. L'évolution est en général lente.

Mais quelquefois la myélosclérose est discrète. L'hyperplasie médullaire est de règle au début de cette affection, hyperplasie globale ou prédominant dans certaines zones, et pouvant coexister avec une métaplasie myéloïde importante de la rate. "Formes myélo-prolifératives des myéloscléroses" de WAITZ et Coll. (155) mais ces auteurs soulignent la constance de l'hyperplasie du réseau réticulé.

...

On voit comme il sera quelquefois difficile de différencier ces cas de leucémies myéloïdes authentiques avec prolifération secondaire des autres lignées, d'autant plus que ces leucémies présentent quelquefois à leur stade terminal une myélofibrose discrète, et inversement une myélo-sclérose est susceptible de se transformer en leucémie aiguë (38).

d) la maladie de VAQUEZ

Semble totalement différente des affections que nous avons décrite précédemment. Il s'agit d'une affection hyperplasique simple sans érythroblastémie ni myélocytémie, sans métaplasie médullaire.

Néanmoins, de nombreux auteurs soulignent que la polyglobulie après une durée d'évolution plus ou moins longue, devient anémie et que l'image sanguine se ponctue alors de cellules immatures des lignées érythroblastique et myéloïde. La fréquence serait de 10 % pour DAMESHEK (43).

Une métaplasie myéloïde apparaît souvent en même temps. Une hyperplasie des 3 lignées est souvent constatée à l'autopsie (WASSERMAN, 156). Il peut exister également une discrète fibrose médullaire.

Nous voyons donc que la Polycythémie à ce stade se rapproche de la leucémie myéloïde et de l'ostéomyélosclérose.

Si ces diagnostics peuvent être rapidement éliminés en ce qui concerne le cas de Mr BER... Camille, leur évocation nous montre une intrication possible entre des affections médullaires diverses.

DAMESHEK, en 1951, créa le terme de syndrome myéloprolifératifs pour montrer une certaine unité entre ces différentes proliférations myéloïdes.

...

6°) Syndromes myéloprolifératifs et Panmyélose

Les formes de passage d'une maladie à une autre semblent en effet fréquentes, aussi bien entre des formes chroniques qu'entre des affections chroniques et aiguës.

L'affection marquée au début par l'atteinte élective d'une lignée, évolue souvent, du moins dans les formes chroniques, vers une prolifération bi ou trisystémique, évolution continue ou bien marquant un tournant dans la maladie qui prend ainsi une allure différente.

a) La maladie de VAQUEZ est susceptible d'évoluer vers :

- une ostéomyélosclérose

Celle-ci a souvent été confondue avec une leucémie myéloïde (43). Cependant, le processus de fibrose est présent. La fréquence de cette transformation serait pour DAMESHEK de 10 à 20 %, de 9 % pour WASSERMANN (156), de 11 % pour FAUVERT, BOIVIN et MALLARME (56). BILSKI-PASQUIER et PERLES (18) en dénombrent 4 cas sur 36 avec des délais d'apparition de 2 à 12 ans, MINOT et BUCKMAN 3 cas sur 15 (112), MARCHAL et Coll. (103) en décrivent également 2 cas.

- une leucémie myéloïde chronique

SCHWARTZ et EHRLICH (140) en 1950 acceptent 30 cas sur 83 décrits de leucémie ayant suivi une polycythémie vraie dont un, de MINOT et BUCKMANN (112), n'ayant pas reçu d'irradiation précédant la transformation. LAWRENCE (91) en reconnaît 16 sur 73. Dans la série de 97 malades de MAYER et CALABRESI (110) 21 % des malades décédés présentaient une leucémie myéloïde chronique.

Tous les auteurs s'interrogent sur le rôle du traitement par le phosphore radio-actif dans cette transformation. Il y a peu de cas non traités. Pour DE BACKER et LAWRENCE (2), avec ou sans traitement, la leucémie atteint 4 pour 100 des polyglobuliques. Les

...

malades développant une leucémie auraient dès le début un nombre plus élevé de leucocytes que les autres (105).

Cette possibilité de transformation en leucémie myéloïde chronique est appuyée par la découverte de chromosomes Ph^1 dans les cellules de 2 frères atteints de polycythémie (94).

- une leucose aiguë, plus rare, semble-t-il

Nous n'en avons retrouvé que quelques cas. MAYER G. et S., et WAITZ (107) soulignent que cette complication est sans doute due à la thérapeutique.

- une érythroleucose

Nous ne noterons que les observations de DUSTIN (53), DAMMERT et KAIPAINEN (45). Un cas de SCOTT et Coll. (142) et un cas rapporté par DAMESHEK et GUNZ (43) seraient, pour BANK et LARSEN et ANDERSON (6), les seuls publiés entre 1963 et 1966. Ces auteurs en observent un troisième après une polycythémie traitée par le P^{32} mais avec un intervalle de 4 ans entre le traitement et la survenue du syndrome.

Inversement une polyglobulie peut être mise en évidence au cours de l'évolution d'une leucémie myéloïde chronique. CALABRESI (29) d'une part, BRAUNSTEINER (27) de l'autre, ont observé une polyglobulie 2 ans après le début de la leucémie jusqu'à la mort du malade.

b) L'ostéomyélosclérose et la thrombocytémie

Nous avons vu les rapports étroits qu'elles pouvaient présenter avec les leucémies myéloïdes et avec la maladie de VAQUEZ.

c) La maladie de DI GUGLIELMO

Nous l'avons vue dans notre première partie évoluer très

...

fréquemment vers une leucoblastose, et être accompagnée d'une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire.

Cette revue de la littérature, très partielle, avait pour but de montrer les liens qui unissent les lignées érythroblastique, granuleuse et mégacaryocytaire dans le cadre plus général des syndromes myélo-prolifératifs. L'existence d'affections atteignant plusieurs lignées et de formes de passage entre elles vient appuyer les constatations que nous avons faites précédemment, constatations selon lesquelles une prolifération des 3 lignées ou Panmyélose serait fréquente au cours du syndrome de DI GUGLIELMO et existerait plus souvent qu'il n'est classique de le dire dans les leucoses.

Par contre, la prolifération lymphoïde constitue une pathologie entièrement distincte.

On peut se demander devant cette réaction globale des organes hématopoïétiques si le stimulus originel n'atteindrait pas la cellule mésenchymateuse indifférenciée dont dérivent tous les éléments créant ainsi un certain degré d'unicité des myéloses. Mais cette hypothèse ne pourra être vérifiée que le jour où l'étiologie des affections myéloprolifératives malignes sera connue.

...

C O N C L U S I O N S

Au cours de ce travail, nous avons étudié plus particulièrement la prolifération de la lignée érythroblastique dans ses rapports avec celle de la lignée granuleuse.

Une hyperplasie maligne isolée de la série rouge réalise la Maladie de DI GUGLIELMO, affection qui paraît très rare. Plus souvent, se mêlent érythroblastose atypique et leucoblastose, créant ainsi des formes de transition entre érythromyélose et leucomyélose.

De même au cours des leucoses une prolifération de la lignée érythroblastique qui a été dénommée "réactionnelle" serait plus fréquente qu'il n'est classique de le dire.

Notre observation est un exemple d'une telle érythroblastose qui, bien que de morphologie normale, et présentant tous les degrés de maturation, nous a fait évoquer, par son intensité et l'importance de la métaplasie myéloïde qui l'accompagnait, une participation de cette lignée au processus leucosique.

Certaines anomalies cytochimiques, enzymatiques, antigéniques et chromosomiques des cellules rouges fréquemment rencontrées au cours des leucoses, même dans les formes apparemment les plus pures de la maladie, vont dans le sens de cette hypothèse et permettent d'évoquer une atteinte de la cellule-souche hématopoïétique, d'autant que la lignée mégacaryocytaire est souvent impliquée dans ces phénomènes. Les trois lignées paraissent également en relation étroite dans les différents syndromes myéloprolifératifs et DAMESHEK a pu écrire : "Les cellules médullaires peuvent proliférer en masse ou comme une unité, non seulement dans les conditions bénignes réversibles, telles hémorragies ou hémolyse excessive mais aussi dans les lésions malignes ou plus ou moins irréversibles telles que la leucémie ou la polycythénie".

Néanmoins, la certitude d'une lésion maligne de la cellule mésenchymateuse indifférenciée ne pourra être obtenue que lorsque la nature de son atteinte et l'étiologie des affections médullaires prolifératives seront connues.

B I B L I O G R A P H I E

1. - AUBRY M., PORTIER A., VOLLENWEIDER.

Erythromyélose maligne subaiguë à forme anérythrémique (Maladie de DI GUGLIELMO)

Le Sang, 1950, 21, 9, 823

2. - BACKER (De) J., LAWRENCE J.H.

L'association de la leucémie à la polycythémie vraie.

Presse Médicale, 1951, 59, 23, 461.

3. - BAER A.H.

A propos d'un cas d'érythromyélose maligne (DI GUGLIELMO)

Thèse Strasbourg, 1965, n° 46.

4. - BALDINI M., FUDENBERG H.H., FUKUTAKE K., DAMESHEK W.,

The anemia of the Di Guglielmo syndrome

Blood, 1959, 14, 4, 334.

5. - BACH-THAI

A propos de quelques cas d'anémies sideroblastiques idiopathiques acquises.

Thèse Reims, 1971, n° 3.

6. - BANK A., LARSEN P.R., ANDERSON H.M.

Di Guglielmo's syndrome after polycythémia

New Engl. J. Med., 1966, 275, 9, 489.

7. - BASERGA A.

La Mielosi eritremica acuta

I vol. de 228 p., Pavie 1938, tipo di Bianchi Gia Cooperative.

8. - BEARD J.W.

Etiologic Individualities of the Avian Leukemies, Myeloblastosis and Erythroblastosis

Proc 6th Internat. Congr. Soc. Hemat., Boston 1956, Grune and Stratton Ed. New York, 1958

9. - BEARD J.W.

Les particularités essentielles des virus des myéloblastoses et erythroblastoses aviaires.

Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1961, 1, 1, 81.

10. - BENEDETTI G.

L'eritremia cronica. (Considerazioni sui di un caso tipico di mielosi aneritremica cronica)

Hematologica, 1938, 19, 229.

11. - BERLIN N.I., LAWRENCE J.H., LEE H.C.

The life span of the red blood cell. in chronic leukemia and polycythemia

Science, 1951, 114, 385

12. - BERLIN N.I., LAWRENCE J.H., LEE H.C.

The pathogenis of the anemia of chronic leukemia. Mesurement of the life span of red blood with glycine - 2 - C^{14}

J. Lab § Clin. Med. 1954, 44, 860.

13. - BERNARD J., TUBIANA M., MATHE G.

Les discordances entre le sang et les organes hématopoiétiques au cours des leucoses aiguës.

Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 92, 3727

14. - BERNARD J., BOIRON M.

Les anémies préleucoplastiques de la leucose aiguë.

Le Sang. 1954, 25, 8, 797.

15. - BERNARD J., LEVY J.P., LORTHOLARY P.

Les stades initiaux des leucémies aiguës humaines.

Proc. 9th Cong. Europ. Haemat. Lisbon 1963 (Karger Basel/New York) II/II, 971.

16. - BERNARD J., LORTHOLARY P., LEVY J.P., BOIRON M., NAJEAN Y., TANZER J.

Les anémies normochromes sidéroblastiques primitives.

Proc. 9th Cong. Europ. Soc. Haemat. lisbon 1963 (Karger Basel/New York) II/I, 276.

17. - BESSIS M., DREYFUS B., BRETON-GORIUS J., SULTAN C.

Etude au microscope électronique de 11 cas d'anémies réfractaires avec enzymopathies multiples.

Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1969, 9, 1, 87 - 104.

18. - BILSKI-PASQUIER G., PERLES S.

Les transformations de l'érythrémie de Vaquez en splénomégalie myéloïde.

Sem. Hôp. 1962, 38, 50-51, 2774

19. - BLOCK M., JACOBSON L.O., BETHARD W.F.

Preleukemic acute Human Leukemia

J.A.M.A. 1953, 152, 11, 1019 - 1028

20. - BLOCK M.

Histopathology of the preleukemic state un humans.

Proc. 6th Internat. Congr. Soc. Hemat. Boston 1956, 1, 220. Grune and Stratton Ed. New York 1958

21. - BLOCK M., JACOBSON L.O., BETHARD W.F.

Preleukemic acute human leukemia

J.A.M.A., 1953, 152, 1018 - 1021.

22. - BOIRON M., PAOLETTI C., TUBIANA M., SCHAPIRA G., DAUSSET J., BERNARD J.

L'anémie des leucoses aiguës.

Sem. Hôp. 1955, 31, 20, 1123 - 1135.

23. - BOIVIN P., GALAND C., DREYFUS B.

Activités enzymatiques érythrocytaires au cours des anémies réfractaires.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1969, 9, 1, 105 - 112.

24. - BONNIN H., MORETTI G.F.

Myélose splénique aleucémique avec syndrome de Vaquez secondaire.

Sang 1949, 21, 3, 209.

25. - BOUSSER J., CHRISTOL D., LEBOURGES J.

Maladie de Di Guglielmo exclusivement médullaire asplénomégalique et sans épisode leucoblastique terminal.

Presse Médicale, 1956, 64, 23, 551 - 553.

26. - BOUSSER J., ZITTOUN R., BERNADOU A., GLUCKMAN E.

Erythrémies certainement malignes et Erythroleucoses à minima (à propos de II obser.)

Sem. des Hôpitaux, 14 janvier 1968, 4, 163 - 177

27. - BRAUSTEINER H., SAILER S.

Erythrocythämie im Verlaufe einer chronischen myeloischen leukämie

Wien ztschr. Inn. Med. 1961, 42, 1, 10.

28. - CAEN J., SULTAN Y., DREYFUS B.

Etude des fonctions plaquettaires dans 7 cas d'anémie réfractaire

Nouv. Revue Franç. Hémat. 1969, 9, 1, 123 - 129.

29. - CALABRESI P.

Myeloproliferative syndrome with leukemia preceding polycythemia vera

Blood, 1958, 13, 7, 642 - 651

30. - CASTOLDI G., LUNG T.Y., MITUS W.J., CROSBY W.H.

Chromosomal studies in erythroleukemia and chronic erythremic-myelosis

Blood, 1968, 31, 2, 202 - 215

31. - CHAUFFARD A., Melle BERNARD M.

Anémie pernicieuse ictérigène terminée par leucémie myéloïde aiguë.

Presse Médicale, 3 juillet 1919, 361 - 363

32. - CHEVALLIER P., ELY Z.

Erythromyélose aiguë

Le Sang, 1939, 13, 1, 106

33. - CHEVALLIER P.

Les splénomégalies myéloïdes et leurs formes complexes.

Sang, 1949, 20, 2, 97

34. - CLEIN G.P., FLEMANS R.J.

Involvement of the erythroid series in Blastic crisis of chronic myeloid Leukemia.
Further evidence for the presence of Philadelphia chromosome in erythroblasts.

Brit. J. Haemat. 1966, 12, 754

35. - COPELLI M.

Di una emopatia sistemizzata rappresentata da una imperplasia eritroblastica (eritromatosis)

Pathologica, 1912, 4, 460

36. - CORCOS A., DIACONO G., HELDT N.

Anémie érythroplastique et granulopénique avec hémiplégie. Erythroleucomyélose terminale.

Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, 74, 4, 324.

37. - CROIZAT P., FAVRE-GILLY J.

Les aspects du syndrome hémorragique des leucémies.
(A propos de 12 cas de thrombocytopénie et d'un cas de fibrinopénie)

Sang, 1949, 21, 7, 417.

38. - DALLE M., COUDOUX P., GEOFFROY M.

Myclogramme et état préleucosique. Difficultés de diagnostic et du pronostic.

Maroc Médical, 1971, 51, 542, 58.

39. - DAMADE R.,DULONG de ROSNAY C.

Erythroleucomyélose aiguë

Le Sang, 1949, 20, 1, 63

40. - DAMESHEK W.

Some speculations on the myeloproliferative syndromes.

Blood, 1951, 6, 4, 372.

41. - DAMESHEK W.

Pernicious anemia. Megaloblastosis and the DI GUGLIELMO syndrome.

Blood, 1958, 13, 11, 1085.

42. - DAMESHEK W., BALDINI M.

The Di Guglielmo syndrome

Blood, 1958, 13, 192

43. - DAMESHEK W., GUNZ F.

Leukemia

1964 - 2th Ed. Grune ans Stratton Ed. New-York/London.

44. - DAMESHEK W.

Sideroblasticanemia : Is this a malignancy ?

Brit. J. Haemat., 1965, 11, 1, 52

45. - DAMMERT K., KAIPAINEN W.J.

Acute erythromic myelosis as a terminal stage of polycythemia vera.

Acta Path. Microb. Scand, 1960, 50, 156 - 162

46. - DREYFUS B.

Les anémies réfractaires. Enzymopathies acquises multiples de la cellule-souche hématopoïétique.

Nouv. Revue Franç. Hémat., 1968, 8, 6, 763.

47. - DREYFUS B., ROCHANT H., SALMON Ch., BOIVIN P., SULTAN Cl., MANNONI P., GALAND C., CARTON J.P.

Anémies réfractaires. Etats préleucémiques. Anomalies enzymatoques multiples.

C.R. Acad. Sci. Paris, 1968, 266, série D, 16 - 27

48. - DREYFUS B., ROCHANT H., SULTAN Cl.

Anémies réfractaires : Enzymopathies acquises des cellules souches hématopoïétiques.

Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1969, 9, 1, 65.

49. - DUESBERG R.

Anämien infolge erythroblastischer Fehldifferenzierung.

Klin. Wschr., 1940, 19, 18, 417

50. - DUFOUR M., HOPFNER C., LEUTENEGGER M.

Les anémies sidéroplastiques

Ann. Med. de Reims, 1970, 7, 261 - 281

51. - DUHAMEL G.

Principaux aspects histo-pathologiques des syndromes myélo-prolifératifs.

Sem. Hôp., 1962, 38, 50 - 51, 2763

52. - DUHAMEL G., MARCHAL G.

Anémie hémolytique révélatrice d'une leucose aiguë. Influence de la splénectomie .

Proc. 9 th Congr. Eurp. Soc. Haemat. Lisbon 1963. (J. Karger. Basel/New-York 1963) 2, part 11, 983

53. - DUSTIN P.

A propos d'un cas d'anémie apparue chez un ancien hyperglobulique. II-Mort par myélose érythrémique (Di Guglielmo)

Le Sang ; 1937, 11, 2, 134

54. - EMILE WEIL P., PERLES S.

La maladie érythroblastique de l'adulte.

Annales de Médecine, 1938, 43, 1, 5.

55. - EMILE WEIL P., PERLES S.

Leucémie myéloïde à polynucléaires et polyglobulie.

Sang, 1948, 19, 442 - 447

56. - FAUVERT R., BOIVIN P., MALLARME J., NICOLLO F.

Conduite et résultats du traitement des polyglobulies par le radiophosphore 32. Etude de 200 cas.

Nouv. Revue Franç. Hémat., 1961, 1, 3, 459.

57. - FIEHRER A.

Sang incoagulable et maladie de Vaquez.

Le Sang, 1950, 21, 7, 655

58. - FINKEL H.E., BRAUER M.J., TAUB R.N., DAMESHEK W.

Immunologic aberrations in the Di Guglielmo syndrome

Blood, 1966, 28, 4, 634 - 649

59. - FOLLANA R.

Sur le concept d'Erythromyélose

Thèse Marseille 1968, n° 183

60. - FORD C.E.

Chromosomes et leucémies.

Nouv. Revue Franç. Hémat., 1961, 1, 2, 165

61. - GABUZDA T., SHUTE H., ERSLEVE A.

Regulation of erythropoiesis in Erythroleukemia.

Arch. Intern. Med., 1969, 123, 60

62. - GAVOSTO F., MARAINI G., PILERI A.

Radioautographic investigations on D.N.A. and Protein Metabolism in 2 cases of Di Guglielmo Discase.

Blood, 1960, 16, 2, 1122 - 1132

62 b. - GUGLIELMO (DI) G.

Recerche di Ematologie.
I - Un caso di eritroleucemie

Folia Med 1917

63. - GUGLIELMO (DI) G.

Eritremie acute

Atti Congr. It. Med. int. 1923, Roma

64. - GUGLIELMO (DI) G.

Eritremie acute

Boll. Soc. Med. Chir. Pavia 1926, 4.

65. - GUGLIELMO (DI) G.

Le Eritremie.

Haematologica, 1928, 9, 301

66. - GUGLIELMO (DI) G., QUATTRIN

Mielosi eritrema cronica

Haematologica, 1941.

67. - GUGLIELMO (DI) G.

Les maladies érythrémiques.

Rev. Hémat. 1946, 1, 345.

68. - GUGLIELMO (DI) G.

Panmyélose hyperplasique chronique

Le Sang, 1950, 21, 5, 405.

69. - GUGLIELMO (DI) G.

Acute Erythremic Disease

Proc. 6th Internat. Congr. Soc. Hémat. Boston 1956, Grune and Stratton ed. New York, 1958, 1st Part. p 33.

70. - GUGLIELMO (DI) G.

L'Erythromégacaryocytémie aiguë

Le Sang, 1956, 27, 671.

71. - GUGLIELMO (DI) G., FERRARA A., BENEDETTI E.L.

On the ultrastructure of human erythremic myelosis.

Proc. 7th Internat. Congr. Internat. Soc. Hématol. Roma 1958, vol. II, 1st part p. 99
"Il pensiere scientifico" Roma. Grune and Stratton. New York 1960

72. - GUGLIELMO (DI) R.

Erythrémie subaiguë. Etude sur les monstruosités des érythroblastes dans la moelle osseuse.

Rev. Hémat., 1949, 4, 4, 613.

73. - GUNZ F.W., HOUGH R.F.

Acute Leukemia over the age of fifty : a study of its incidence and natural history.

Blood, 1956, 11, 10, 882 - 901

74. - HARVEN (De) E., FRIEND Ch.

Furthur electron microscopique studies of a mouse leukemie induce by cell-Free filtrates

Jour. Biophys. Biochem, Cytol., 1960, 7, n° 4, 747

75. - HAYHOE F.G.J., QUAGLINO D.

Refractory Sideroblastic Anoemia ans erythraemic myelosis. Possible relationship and cytochemical observations.

Brit. J. Haemat., 1960, 6, 381.

76. - HEILMEYER L., SCHONER J. et W.

Die cronische reine Erythroblastose der Erwachsenen als leukämie-paralleler Prozess der erythrocytären systems.

Deutsch. Arch. Klin. Med., 1941, 187, 225.

77. - HIRSCHFELD H.

Uber leukanämie.

Folia. Hemat., 1906, 3, 332

78. - HORTON B.F., CHERNOFF A.I., MEADOWS R.W.

The hemoglobin profil and Erythroleukemia.

Cancer, 1970, 26, 4, 904 - 910

79. - HYMAN G.A., GELLHORN A., HARVEY J.L.

Studies on the anemia of disseminated malignant neoplasic disease. II-Study of the life span of the erythrocyte.

Blood, 1956, 11, 7, 618 - 631

80. - ISRAELS M.C.G.

Immature cell erythraemia in a adult.

J. Path. § Bact., 1939, 48, 299.

81. - JOURNOUD R., SEMAN G., SIBERTIN-BLANC

Erythroleucomyélose subaiguë à basophiles.

Presse Méd., Janvier 1962, n° 4, p. 190

82. - KIOSSOGLOU A., MITUS W.J., DAMESHEK W.

Chromosomal aberrations in acute leukemia.

Blood, 1965, 26, 610

83. - KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W.

Cytogenetic studies in the chronic myeloproliferative syndromes.

Blood, 1966, 28, 2, 241 - 251

84. - KEMP. N.H., STAFFORD J.L., TANNER R.M.

Chromosome studies during the development of human Leukemia.

Proc. 9th Congr. Europ. Soc. Haemat. Lisbon 1963, II/I p. 33
(s. Karger, Basel. New York 1963)

85. - KLIMA R.

Uber Anämien und erythropoiese bei leukämischen Erkrankingen

Wien Arch. Inn. Med., 1935, 26, 271 - 391

86. - KORNER K.

Auffallende Riesenzellenbefunde bei akuter myeloblasten leukämie.

Virchows Arch. Path. Anat. 1926, 259, 617

87. - KROGH-JENSEN M., KILLMANN S.A.

Chromosome studies in acute leukemia.
Evidence for chromosomal abnormalities common to erythroblasts and leukemic white cells.

Acta Med. Scand., 1967, 181, 1, 47.

88. - KROLL W., SCHLESINGER K.

Chromosome studies in an infant with acute erythremic myelosis.

Blood, 1970, 25, 3, 282 - 285

89. - KROMPOTIC E., SILBERMAN S., EINHORN M., UY E.S., CHERNAY P.R.

Clonal evolution in the Di Guglielmo syndrome.

Ann. de Génétique, 1968, 11, 4, 225

90. - LAMBERT H., HAUSSER E., MOPPERT A.M., DUBOIS-FERRIERE H.

A propos d'un cas d'Erythroleucose aiguë - une évolution inhabituelle.

Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1964, 4, 4, 584

91. - LAWRENCE J.H.

The control of polycythemia by marrow inhibition.

J.A.M.A., 1949, 141, 1, 13.

92. - LEIBETSEDER

Die Erythropoese beim hämolytischen Ikterus.

Le Sang, 1950, 21, 155.

93. - LEMAIRE A., MALLARME J.

L'érythro-leucomyélose, forme de transition entre la leucose aigüe et l'érythromyélose aiguë de DI GUGLIELMO.

Sang, 1942-1943, 15, 213

94. - LEVIN W.C., HOUSTON E.W., RITZMANN S.E.

Polycythemia vera with Ph^1 chromosomes in two brothers.

Blood, 1967, 30, 4, 503 - 512.

95. - MAC DONALD J.B., HAMRICK J.G.

Acute Megakaryocytic leukemia.

Arch. Intern. Med., 1948, 81, 1, 73

96. - MAC GIBBON B., MOLLIN D.L.

Sideroblastic anaemia in man. Observations on seventy cases.

Brit. J. Maemat., 1965, 11, 1, 59.

97. - MALDONADO N.I., HADDOCK J., PEREZ-SANTIAGO E.

Auto-immune hemolytic anemia in chronic granulocytic leukemia.

Blood, 1976, 30, 4, 517

98. - MALLARME J., MOULONGUET A.

Etude sur la maladie de Di Guglielmo (érythromyélose maligne)

Sang, 1946, 17, 4, 204 - 226

99. - MALLARME J., MOULONGUET A.

La maladie de Di Guglielmo (érythromyélose maligne)

Sem. Hôp. Paris, 1947, 23, 20, 1357 - 1364.

100. - MALLARME J., BOUREL.

Des débuts hématologiques des leucoses malignes.
II - Sur un deuxième mode de début, le début érythroblastique.
Rapport avec l'érythroblastose aiguë de Di Guglielmo.

Sang, 1951, 22, 7, 586 - 588.

101. - MALLARME J.

Les érythroblastoses leucémiques.

Journées Méd. annuelles de Beaujon - Clichy, 1962. Ed. Flammarion.

102. - MARCHAL G., DUHAMEL G.

L'anémie hémolytique dans les leucémies.

Le Sang, 1950, 21, 255.

103. - MARCHAL G., MALLET L., BEAU H., DUHAMEL G.

Sur les transformations érythromyéloïdes de l'érythrémie de VAQUEZ.

Ste. Méd. Hôp. Paris, 1954, 21.22.23., 822 - 926.

104. - MARCHAL G.

Introduction sur les syndromes myéloprolifératifs. Leurs frontières et leurs formes de transition.

Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 50 - 51, 2741

105. - MASOUREDIS S.P., LAWRENCE J.H.

The problem of leukemia in polycythemia vera.

Am. J. Med. Sc., 1957, 233, 268.

106. - MAS Y MAGRO F.

Myélose érythrémique aiguë produite chez le cobaye atteint de myélose chronique expérimentale sous l'effet d'un traumatisme.

Le Sang, 1954, 25, 6, 633

107. - MAYER G., MAYER S., WAITZ R.

Rapports de la polycythémie vraie (maladie de VAQUEZ) avec les myélo-scléroses et les leucoses.
Polycythémie vraie et états dits myéloprolifératifs.

Rev. Prat., 1962, 12, 22, 2399 - 2411.

108. - MEINDRE R.

A propos de 2 cas d'érythroleucomyélose sans hypertrophie splénique. (Contribution à l'étude de la maladie de DI GUGLIELMO).

Thèse Lyon, 1953 - 1954, n° 183

109. - MERKER H.

The differentiation between anaemia sideroblastica refractoria and erythremic myelosis by cytochimical methos.

Proc. 9th Congr. Europ. Soc. Haemat. Lisbon 1963. (S. Karger Basel/New-York 1963) II/I, 290

110. - MEYER O.O., CALABRESI P.

Polycrythemia vera : course and therapy.

Proc. 7th Internat. Congr. Internat Soc. Haematol. Rome 1958, vol. II, part I p. 233 "Il pensiere scientifico" Roma. Grune and Stratton Ed. New York 1960.

111. - MICHON P., DORNIER R., LARCAN A., PETERS A., REMIGY E.

A propos de la myélose érythrémique (Maladie de Di Guglielmo)

Proc. 7th Internat. Congr. Soc. Haematol. Roma 1958, vol. II, part I page 302, "Il pensiere scientifico" Rome. Grune and Stratton. New-York 1960.

112. - MINOT G.R., BUCKMAN T.E.

Erythrémia (Polycythémia rubra vera)

Amer. Journal Med. Sc.,1923, 166, 4, 469.

113. - MOESCHLIN S.

Erythroblastosen, erythroleukämien und erythroblastämien.

Folia Haemat. (Lpz), 1940, 64, 262

114. - MOESCHLIN S., ROHR K.

Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma.

Ergebn. inn. Med. Kinderheilkunde, 1939, 57 723.

115. - MULLER D.

Zytologische Untersuchungen zur Diagnostik und Aetiologie der Erythroleukämie.

Acta Haemat., 1969, 42, 208 - 218.

116. - MURATORE R., FOLLANA R.

Erythromyélose, Leucose aiguë et Panmyélose.

Sem. des Hôp., 26 fév. 1971, 47, 10, 609 - 624

117. - NAJEAN Y., DRESCH C., DANIEL J.

Résultats de l'exploration de l'érythropoïèse dans 30 cas d'anémie due à une hémopathie maligne à cellules-souches.

Nouv. Revue Franç. Hémat., 1969, 9, 1, 131 - 138

118. - NATHAN D.G., BERLIN N.I.

Studies of the rate of production and life span of erythrocytes in acute leukemia.

Blood, 1959, 14, 935 - 949

119. - NEUMARK E.

Post-mortem appearences in haemolitic anaemia.

Le Sang, 1950, 21, 161

120. - OBERLING Ch., GUERIN M.

La leucémie érythroblastique ou Erythroblastose transmissible des poules

Bull. Cancer, 1934, 23, 1, 38

121. - OLMER J., MURATORE R., OLMER R.J.

Remarques sur les érythromyéloses malignes (A propos de 6 observations).

Marseille Méd., 1958, 95, 10, 781.

122. - OLMER J., OLMER R.J., MURATORE R.

Contribution à l'étude des Erythromyéloses.

Proc. 7th Internat. Congr. Internat. Soc. Hematol. Roma 1958, vol. II, 1st Part p. 129. "Il pensiere scientifico" Roma. Grune and Stratton New-York 1960.

123. - OSGOOD E.F., SEAMAN A.J.

Treatment of chronic leukemia.

J.A.M.A., 1952, 150, 1372.

124. - PARAF A., DAUSSET J.

Les ictères hémolytiques au cours des affections malignes (leucémies, Granulomatose maligne, cancers)

Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 8, 290 - 308

125. - PICARD D.

Sur la myélose érythrémique aiguë (Maladie de Di Guglielmo)

Thèse Lyon, 1940 - 1941, n° 59

126. - QUAGLINO D., HAYHOE F.G.J.

Periodic - Acid - Schiff positivity in Erythroblasts with special reference to Di Guglielmo's disease.

Brit. J. Haemat., 1960, 6, 26

127. - RACHET, MALLARME, BOUREL

Erythroleucomyélose à début purement érythroblastique.

Sang, 1951, 22, 7, 582

128. - RAYNAUD Y.

De quelques observations sur les globules rouges de leucémiques et des conclusions qu'on peut en tirer.

Thèse Montpellier, 1965, n° 144

129. - REISNER E.H. Jr

The nature and signifiance of megaloblastic blood formation.

Blood, 1958, 13, 313.

130. - REVOL L.

La myélose hyperthrombocytaire (thrombocytémie hémorragique).

Le Sang, 1950, 21, 5, 409.

131. - REVOL L.

Les thrombocytémies hémorragiques (La myélose hyperthrombocytaire).

Sem. Hôp., 1962, 38, 50 - 51, 2743

132. - REVOL L.

La maladie de Vaquez. Etude étiologique, clinique et hématologique.

Rev. du Praticien, sept. 1962, 12, 22.

133. - RODAT G., SENELAR R., GAILLARD R., DELOBEL M., DUBIGEON P., ANDRE J., GINGUENE Y.

A propos d'un cas d'Erythromyélose aiguë asplénomégalique sans leucoblastose.

Presse Méd. 1966, 74, 26, 1373 - 1378.

134. - ROUCAUD J.

Contribution à l'étude de l'Erythroleucose aiguë.

Thèse Toulouse, 1953, n° 107

135. - RUFFIE J., LEJEUNE J.

Deux cas de leucémie aiguë myéloblastique avec cellules sanguines normales et cellules haplo (21 ou 22).

Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1962, 7, 644

136. - SALMON Ch., DREYFUS B., ANDRE R.

Double population de globules différents seulement par l'antigène de groupe A B O observée chez un malade leucémique.

Rev. Hémat. 1958, 13, 2, 148 - 153

137. - SALMON Ch., ROCHANT H., MANNONI P., CARTON J.P., JACQUET A., LIBERGE G., DREYFUS B.

Etude des modifications des antigènes de groupes sanguins dans 11 cas d'"anémies réfractaires".

Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1969, 9, 1, 113 - 124

138. - SANCHEZ-FAYOS J., OUTEIRINO J., PANIAGUA G., SERRANO J.

Erythroleucose : Frontières clinico-hématologiques avec les leucoses courantes. (Reflexion sur 27 cas)

Cah. Coll. Méd. des hôp. Paris, Juin 1967, 7, p. 539-555

139. - SCHWARTZ S.O., CRITCHLOW J.

Erythremic myelosis (Di Guglielmo's disease)
Critical review with report of four cases, and comments on Erythro-leukemia.

Blood, 1952, 7, 8, 765-793

140. - SCHWARTZ S.O., EHRLICH L.

The relationship of Polycythemia vera to leukemia ; a critical review.

Acta Haemat., 1950, 4, 3, 129 - 147

141. - SCHWARTZ A.D., ZELSON J.H., PEARSON M.D.

Acute myelogenous leukemia with compensatory but ineffective erythro-poiesis : Di Guglielmo's syndrome.

J. Pedia. Oct. 1970, 77, 4, 653.

142. - SCOTT R.B., ELLISON R.R., LEY A.B.

A clinical study of twenty cases of erythroleukemia (Di Guglielmo's syndrome)

Amer. J. Med., 1964, 37, 2, 162

143. - SOULIER, DAUSSET

Troubles de la crase sanguine dans les leucémies aiguës.

Sang., 1950, 21, 602

144. - SOUVIGNET-FRANCESCHINI G.

Etude des aspects sanguins et médullaires initiaux dans 310 cas de leucoses aiguës.

Thèse Marseille, 1969, n° 82

145. - STAHL A., PAPY M.C., MURATORE R., MONGIN M., OLMER J.

Erythromyélose avec pseudo-syndrome de Pelger-Huët et anomalies chromosomiques complexes.

Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1965, 5, 6, 879

146. - STAHL A., PAPY-JURION M.C., MURATORE R., MONGIN M., OLMER J.

Etude des chromosomes dans 35 observations de leucose.

Presse Médicale, février 1966, 74, n° 9

147. - STRUNIA M.M.

The Erythropoetic defect in the anemia of leukæmias and other forms of anemias.

Proc. 6th Internat. Congr. Soc. Haemat. Boston 1956, 2, 288, Grune and Stratton Ed. New-York 1958

148. - TORLONTANO G., CAMPANACCI L., PRATESI G., PERICOLI F.

Su alcuni aspetti citologici ed eritrocinetici/della "malattia di Di Guglielmo"

Proc. 7th Internat. Congr. Internat. Soc. Haematol. Roma 1958, vol. II, 1st part, p. 137, "Il pensiere scientifico", Roma. Grune and Stratton Ed. New-York 1960

149. - TROUP S.B., SWISHER S.N., YOUNG L.E.

The anemia of leukemia

Am. J. Med., 1960, 28, 751

150. - TUBIANA M., VALLEE G., BOIRON M., PEREZ R.

Le devenir des polyglobulies essentielles traitées par le phosphore radio-actif. A propos d'une série de 310 cas.

Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1961, 1, 3, 445 - 459

151. - VAN LOGHEM J.J., DORFMEIER H., VAN DER HART M.

Two A antigens with abnormal serologics properties

Vox. Sang, 1957, 2, 16

152. - VERLOOP M.C., DEENSTRA H., VAN DER HOEVEN L.H.

Erythroblastosis and leukemia.

Blood, 1952, 7, 4, 454

153. - VERLOOP M.C., BOS J.E.

Differential diagnosis between Björkman's anemia refractoria and erythremic myelosis (Di Guglielmo's disease)

Proc. 9th Congr. Europ. Soc. Haemat. Lisbon 1963, Part II, vol. 2, Karger ed. Basel - New York p. 964.

154. - VIDEBAEK A.

Autoimmune hemolytic anemia in some malignant systemic diseases.

Acta Med. Scand., 1962, 171, 463

155. - WAITZ R., MAYER S., MAYER G.

Aspects histopathologiques des myélosclérose

Sem. Hôp., 1962, 38, 50 - 51, 2758

156. - WASSERMAN L.R.

Polyeytemia vera. Ils course and treatmant : Relation to myeloid métaplasia and leukemia.

Bull. New-York Acad. Med., 1954, 30, 343

157. - ZITTOUN R., BERNADOU A., SAMANA M.

Hyperplasie mégacaryocytaire et anomalies plaquettaires au cours d'une leucémie aiguë myéloblastique.

Sem. Hôp., 1968, 3, 1, 183

T A B L E D E S M A T I E R E S

Pages

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE :

- LES MALADIES ERYTHREMIQUES.
- LEURS RAPPORTS AVEC LES LEUCOSES 2

A - Les maladies érythrémiques

I - ERYTHREMIE AIGUE 3
II - ERYTHREMIE SUB-AIGUE et CHRONIQUE 14
III - ERYTHRO-LEUCOSE 17

B - Formes de passage entre ces différentes affections.
Leurs rapports avec la lignée granuleuse.
De la maladie au syndrome de DI GUGLIELMO

I - ERYTHROMYELOSE AIGUE ET CHRONIQUE 19
II - MALADIES ERYTHREMIQUES ET LEUCOSES 20
1°) Analogies entre ces deux proliférations 20
2°) La lignée blanche au cours des maladies érythrémiques 22

DEUXIEME PARTIE :

- LA LIGNEE ROUGE AU COURS DES LEUCOSES 28

I - CAS CLINIQUE 29
II - ANEMIE ET ERYTHROBLASTOSE AU COURS DES LEUCOSES 40

...

Pages

III - LES SIGNES DE MALIGNITE DE LA LIGNEE ROUGE AU COURS DES LEUCOSES 46

1°) malignité certaine 47

2°) "Erythro-Leucoses à minima" 49

3°) Arguments en faveur de l'atteinte maligne de la lignée rouge au cours des leucoses classiques 51

a) aspects trompeurs 51

b) Signes d'atteinte de la lignée .. 54

4°) Discussion à propos de l'Erythroblastose de notre observation 62

5°) Diagnostic différentiel de l'association érythroblastose-leucoblastose .. 64

6°) Syndromes myéloprolifératifs et Panmyélose 67

CONCLUSIONS 70

BIBLIOGRAPHIE

VU, le Président de thèse,

VU et permis d'imprimer,
Le Doyen,
Président de l'E.P.C.S.C.